Série E
N° d'ordre 67

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS-SCIENCES PHYSIQUES

PAR

Gilberte KRAFT-MOUROT
ASSISTANTE A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

1re THÈSE : **Contribution à la connaissance de l'évolution des constituants azotés de l'organisme : protides, composés puriques, créatinine et créatine.**

2e THÈSE : **Recherches expérimentales sur le dosage de l'arginine et de l'histidine.**

Soutenues le 5 NOV. 1943, devant la Commission d'Examen :

MM. E. F. TERROINE, *Président.*
L. BOUNOURE, A. KIRRMANN, *Examinateurs.*

LONS-LE-SAUNIER
M. DECLUME, Imprimeur-Editeur.

1943

SÉRIE E
N° D'ORDRE 67

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS-SCIENCES PHYSIQUES

PAR

Gilberte KRAFT-MOUROT
ASSISTANTE A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

1re THÈSE : **Contribution à la connaissance de l'évolution des constituants azotés de l'organisme : protides, composés puriques, créatinine et créatine.**

2e THÈSE : **Recherches expérimentales sur le dosage de l'arginine et de l'histidine.**

Soutenues le 5 NOV. 1943, devant la Commission d'Examen :

MM. E F. TERROINE, *Président.*
L. BOUNOURE, }
A. KIRRMANN, } *Examinateurs.*

LONS-LE-SAUNIER
M. DECLUME, IMPRIMEUR-EDITEUR.

1943

FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Doyen :

A. DANJON, Professeur d'Astronomie.

Doyen honoraire :

E. BATAILLON.

Professeurs honoraires :

E. CHATTON, E. ESCLANGON, M. FRÉCHET, H. GAULT, M. GIGNOUX, L. HACKSPILL, G. HOUARD, E. de MARGERIE, G. RIBAUD, E. THIRY, E. TOPSENT, G. VALIRON, H. VILLAT.

Professeurs :

H. OLLIVIER	Physique générale.
E. TERROINE	Physiologie générale.
J. DE LAPPARENT	Minéralogie et Pétrographie.
G. DUBOIS	Géologie et Paléontologie.
P. DE BEAUCHAMP	Zoologie et Anatomie comparée.
L. BOUNOURE	Biologie générale.
R. ROMANN	Chimie générale et Chimie physique.
G. FOEX	Physique expérimentale.
A. KIRRMANN	Chimie organique.
H. WEISS	Physicochimie des hydrocarbures.
L. NÉEL	Physique générale.
G. HUGEL	Chimie du pétrole.
R. HOCART	Minéralogie.
A. ROUSSEL	Calcul différentiel et intégral et théorie des fonctions.
J. MARESQUELLE	Biologie végétale.
Ch. EHRESMANN	Topologie.
R. BONNET	Physique et Chimie biologiques.
A. CHRÉTIEN	Chimie minérale.
H. FORESTIER	Chimie.
Ch. SADRON	Physique générale.
J. YVON	Physique mathématique.
N.	Mécanique rationnelle.
N.	Chimie générale.
N.	Analyse supérieure.
N.	Physique du Globe.

Maîtres de Conférences :

J. ROTHÉ	Physique du Globe.
Ph. L'HERITIER	Zoologie.
L. CAGNIARD	Physique du globe.
A. HÉE	Botanique.
E. WOLFF	Biologie générale.
Cl. CHABAUTY	Mathématiques générales.
A. LICHNEROWICZ	Mathématiques.
N.	Chimie appliquée.

Secrétaire :

E. MARANDON.

TRAVAUX ANTÉRIEUREMENT PUBLIÉS.

A. — Sur des sujets se rapportant aux thèses présentées.

1. L'allantoïne et les corps puriques de l'urine des mammifères proviennent-ils partiellement de la dégradation des substances protéiques ? *Bull. Soc. Chim. biol.* ; 1931 ; **13** ; 94-109 (en coll. avec E. F. TERROINE).
2. La formation des composés puriques aux dépens des matières protéiques dans le métabolisme azoté endogène. *C. R. Ac. Sc.* ; 1932 ; **195** ; 1424 (en coll. avec E. F. TERROINE).
3. La valeur réelle du métabolisme purique endogène. *C. R. Ac. Sc.* ; 1934 ; **198** ; 772 (en coll. avec E. F. TERROINE).
4. Le métabolisme purique endogène. *Ann. Sc. Nat. Zool.* ; 1934 ; 10e série ; **17** ; 407-423 (en coll. avec E. F. TERROINE).
5. La synthèse des substances créatiniques (créatinine et créatine) au cours de l'inanition protéique. *C. R. Ac. Sc.* ; 1934 ; **199** ; 1341.
6. Le métabolisme azoté dans l'inanition protéique. *C. R. Ac. Sc.* ; 1935 ; **201** ; 1044.
7. La répartition des représentants du métabolisme azoté et sa signification physiologique. VII. L'évolution du métabolisme azoté endogène spécifique au cours du jeûne protéique. *Bull. Soc. Chim. biol.* ; 1935 ; **17** ; 1741-1789.
8. Le dosage colorimétrique de l'allantoïne. *Bull. Soc. Chim. biol.* ; 1935 ; **17** ; 1845-1850.
9. La production synthétique des composés créatiniques au cours de l'inanition protéique. *Bull. Soc. Chim. biol.* ; 1936 ; **18** ; 1513-1523.
10. La nature des composés excrémentitiels résultant du catabolisme des acides aminés. *C. R. Ac. Sc.* ; 1937 ; **204** ; 915.
11. Les produits excrémentitiels du catabolisme azoté et leur origine. I. Les termes ultimes de la dégradation des divers acides aminés. *Bull. Soc. Chim. biol.* ; 1937 ; **19** ; 1209-1294.
12. Les termes ultimes du métabolisme purique chez les mammifères. *C. R. Ac. Sc.* ; 1938 ; **207** ; 407.

13. Les produits excrémentitiels du catabolisme azoté et leur origine. II. Les termes ultimes de la dégradation des substances nucléiniques et puriques : la transformation de l'allantoïne en urée dans l'organisme du mammifère inférieur. *Bull. Soc. Chim. biol.* ; 1943 ; **25** ; 1086-1092.

14. Les produits excrémentitiels du catabolisme azoté et leur origine. II. Les termes ultimes de la dégradation des substances nucléiniques et puriques : existence et signification d'un acide allantoïque urinaire. *Bull. Soc. Chim. biol.* ; 1943 ; **25** ; 1092-1100.

15. Dosage de l'arginine et de l'histidine. *Bull. Soc. Chim. biol.* ; 1938 ; **20** ; 274-292 (en coll. avec O. Hoffer).

B. — Sur des sujets autres que ceux se rapportant aux thèses présentées.

16. Le rôle des sels ammoniacaux organiques, des albumines déficientes et des albumines efficaces dans la couverture de la dépense azotée endogène spécifique. *Arch. internat. Physiol.* ; 1930 ; **33** ; 60-85 (en coll. avec E. F. Terroine, R. Bonnet, R. Chotin).

17. Le dosage de l'allantoïne dans l'urine animale. *Bull. Soc. Chim. biol.* ; 1931 ; **13** ; 86-93 (en coll. avec M. Champagne).

18. L'excrétion des corps créatiniques en fonction de la grandeur de la dépense azotée endogène. *C. R. Ac. Sc.* ; 1930 ; **191** ; 1473 (en coll. avec E. F. Terroine, R. Bonnet, P. Danmanville).

19. Contribution à la connaissance de la physiologie de la créatinine et de la créatine. I. L'excrétion de la créatinine et de la créatine dans la dépense azotée minima et dans l'inanition. *Bull. Soc. Chim. biol.* ; 1932 ; **14** ; 12-46 (en coll. avec E. F. Terroine, R. Bonnet, P. Danmanville).

20. Contribution à la connaissance de la physiologie de la créatinine et de la créatine. II. L'excrétion de la créatinine et de la créatine au cours d'intoxications (acide benzoïque, phlorhizoside, phosphore) provoquant une augmentation de la dépense azotée endogène. *Bull. Soc. Chim. biol.* ; 1932 ; **14** ; 47-67 (en coll. avec E. F. Terroine, R. Bonnet, P. Danmanville).

21. La répartition de l'azote urinaire dans le métabolisme azoté endogène spécifique au cours de la croissance. *C. R. Ac.*

Sc. ; 1931 ; **192** ; 634 (en coll. avec E. F. Terroine, G. Boy, M. Champagne).

22. La répartition des représentants urinaires du métabolisme azoté chez les diverses espèces mammifères lors du minimum de dépense endogène spécifique. *C. R. Ac. Sc.* ; 1932 ; **194** ; 2235 (en coll. avec E. F. Terroine, M. Champagne).

23. La répartition des représentants urinaires du métabolisme azoté et sa signification physiologique. II. La dépense azotée endogène spécifique minima au cours de la croissance. *Bull. Soc. Chim. biol.* ; 1933 ; **15** ; 42-62 (en coll. avec E. F. Terroine, G. Boy, M. Champagne).

24. La répartition des représentants urinaires du métabolisme azoté et sa signification physiologique. III. La dépense azotée endogène spécifique minima chez diverses espèces homéothermes. *Bull. Soc. Chim. biol.* ; 1933 ; **15** ; 203-234 (en coll. avec E. F. Terroine, M. Champagne).

25. L'excrétion comparée du soufre neutre dans les métabolismes azotés endogène et exogène, et sa signification. *C. R. Ac. Sc.*, 1933 ; **196** ; 504 (en coll. avec O. V. Amann).

26. L'excrétion du soufre neutre dans le métabolisme protéique exogène. *Arch. internat. Physiol.* ; 1933 ; **37** ; 150-167 (en coll. avec O. V. Amann).

27. Action neuromusculaire de quelques substances du groupe de l'aniline. *Arch. internat. Physiol.* ; 1933 ; **46** ; 277-284 (en coll. avec R. Bonnet, F. Faye).

28. Les causes de la créatinurie. *Arch. internat. Physiol.* ; 1936 ; **47** ; 381-397 (en coll. avec E. F. Terroine, R. Bonnet).

29 Protides. *Revue annuelle de Physiologie*, 1939, Fasc. I, 90 p. Hermann, Paris.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

En témoignage de reconnaissance filiale, d'admiration pour leur vie d'honneur, de travail et de sacrifice.

A mon Maître

Monsieur E.-F. TERROINE

PROFESSEUR A L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Aux membres de mon Jury

Monsieur L. BOUNOURE

Monsieur A. KIRRMANN

AVANT-PROPOS.

Malgré des recherches extrêmement nombreuses, le destin subi par les acides aminés, les composés nucléiniques et puriques, la créatinine et la créatine au cours des divers états nutritifs est loin d'être parfaitement connu et des questions, qui, parfois, semblaient simples à résoudre, restent ouvertes après avoir fait l'objet de longues et, souvent, ardentes controverses. Nous avons repris la discussion de quelques-unes d'entre elles, parce que nous avons cru reconnaître à l'insécurité, à l'incohérence au moins apparente des résultats obtenus à leur sujet, des causes auxquelles nous estimions pouvoir remédier : variété, imprécision ou mauvais choix des régimes alimentaires de référence ; multiplicité des variables ; fugacité de certains produits intermédiaires. Et notre travail a essentiellement consisté à suivre dans l'excrétion urinaire, parfois dans les organismes, le sort fait aux acides aminés, aux composés puriques et créatiniques,

— quand, *endogènes*, ils sont dégradés par l'organisme, à l'exclusion de toute forme azotée exogène.

— quand, *exogènes*, ils sont administrés :

— en sus d'une alimentation de base définie : régime glucidique strict et régime couvrant plus ou moins largement tous les besoins.

— en injection intraveineuse venant s'ajouter à une injection saline continue, dont le but était de favoriser l'apparition dans l'urine de certaines molécules fugaces.

— de telle manière que l'intensité de leur catabolisme soit l'unique variable, l'intensité de leur métabolisme global demeurant, en particulier, inchangée.

Notre travail expérimental a été effectué à l'Institut de Physiologie générale de la Faculté des Sciences de Strasbourg, à Strasbourg d'abord, pendant dix années heureuses, à Lyon ensuite. La guerre l'a interrompu au moment qu'il allait être achevé. En nous contraignant brutalement à quitter Strasbourg, elle nous a fait perdre et nous a obligée à réobtenir les résultats de nombreuses expériences ; en nous privant des périodiques étrangers, elle nous a empêchée de tenir compte et de tirer profit des apports que ceux-ci ont pu faire, depuis les hostilités, aux questions étudiées. Nous nous sommes efforcée d'exposer nos recherches comme nous l'aurions fait si elles avaient pu être terminées en 1939.

J'exprime mes remerciements à M. E.-F. Terroine, Directeur de l'Institut de Physiologie générale de la Faculté des Sciences de Strasbourg, qui inspira ces recherches et guida notre travail.

Nous prions M. le Professeur L. Bounoure, dont le cours a été notre premier contact avec les sciences biologiques, et M. le Professeur A. Kirrmann, qui ont bien voulu s'intéresser à nos travaux de trouver ici l'expression de notre reconnaissance.

SECTION I.

Technique.

CHAPITRE I.

Les animaux.

§ 1. — Le choix de l'espèce animale.

Notre raison de reprendre l'étude de problèmes déjà posés mais toujours ouverts résidait, le plus souvent, dans les avantages que nous reconnaissions au régime du jeûne protéique pris pour régime de référence. Les bouillies d'amidon qui, dans nos expériences, constituent un tel régime, sont insipides. Il était donc primordial pour nous de disposer d'espèces animales les acceptant volontiers. Or, le lapin est assez capricieux, le cobaye presque toujours rétif ; le rat et le porc, au contraire, montrent un appétit qui ne se dément pas chez un individu bien portant, et les désignait à notre choix.

Nous avons surtout utilisé le rat, guidée par des considérations bien simples : le prix d'achat d'un rat est modique, la nourriture en est peu coûteuse ; les frais d'une expérience, surtout si elle comporte le sacrifice de l'animal ou l'administration de produits chers, sont supportables et ne limitent pas le nombre des essais. Enfin, pour le rat mieux que pour tout autre animal, et grâce au modèle de cage que nous avons établi, nous pouvions faire une récolte séparée et quasi quantitative des excreta. C'est donc le rat qui nous a servi dans l'étude longue du métabolisme azoté endogène spécifique, poursuivie depuis le moment où le régime glucidique était institué jusqu'à celui où survenait la mort ; dans la recherche des catabolites des divers acides aminés, des termes ultimes du métabolisme nucléinique, des composés excrémentitiels issus de la créatinine et de la créatine ; c'est à lui encore que nous avons fait appel pour mettre en évidence et évaluer la synthèse purique et celle de composés créatiniques aux dépens des protéines tissulaires métabolisées dans le jeûne protéique ou total.

Les premières en date, parmi les expériences que nous avons faites, ont été conduites sur le porcelet, parce que nous savions son aptitude à réaliser de fortes rétentions azotées et parce que nous n'avions pas encore songé à nous assurer des moyens de recueillir proprement et d'analyser complètement l'urine d'un animal aussi petit que le rat.

Le rat, enfin, ne pouvait se prêter à des expériences où les effets d'une injection intraveineuse continue étaient recherchés dans l'urine recueillie, heure après heure, par cathétérisme des uretères. Nous avons donc opéré sur le lapin quand nous avons voulu suivre le métabolisme horaire consécutif à une injection d'un uréide glyoxylique, de créatinine ou de créatine.

§ 2. — Le traitement des animaux.

I. — Le Rat.

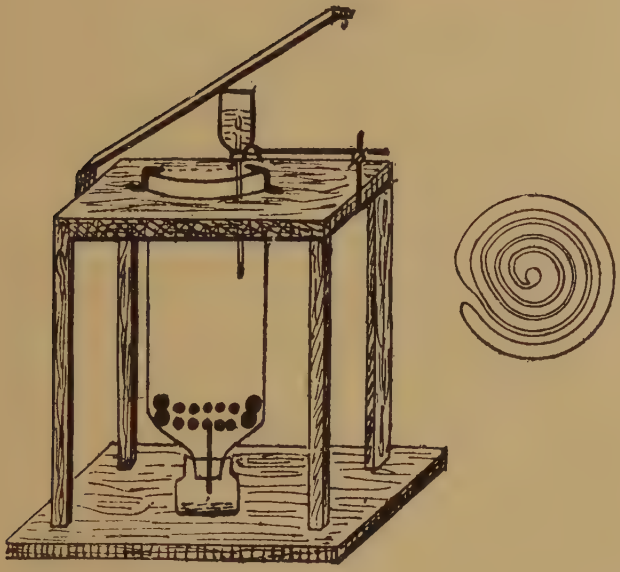
A. — *Cages à métabolisme.*

Nous avons conçu deux modèles de cage ; l'un convient seulement à l'inanition totale ; on poursuit commodément, grâce à l'autre, toutes les expériences qui ont trait à des animaux nourris.

a) *Cages pour l'inanition totale.* — La cage consiste essentiellement en une cloche eudiométrique, dans laquelle on place deux spirales de verre pour supporter l'animal et séparer les fèces de l'urine (fig. 1). Une tige de verre, pourvue, vers le bas, de quatre ergots, est soudée perpendiculairement à la spirale inférieure, en son centre ; elle vient donc se placer dans l'axe du goulot de la cloche, et assurer ainsi l'horizontalité et la stabilité des spirales.

Les matières fécales ne sont pas arrêtées par les spires assez espacées (5 mm.) de la spirale supérieure mais par celles plus serrées (2 à 2,5 mm.) de la spirale inférieure. Comme, pour chacune des spirales, le tube de verre dont est faite la spire externe à un diamètre supérieur (10 mm.) à celui (4 à 5 mm.) qui constitue les autres spires, un espace de plus d'un demi-centimètre se trouve exister entre les deux spirales, où les matières fécales séjourneront sans risque de piétinement.

La cage est placée dans le plus simple des supports. On la ferme par le couvercle que l'on veut — treillis métallique encastré dans une armature circulaire, plaque de verre perforée — et que l'on maintient en place par un dispositif élémentaire quelcon-



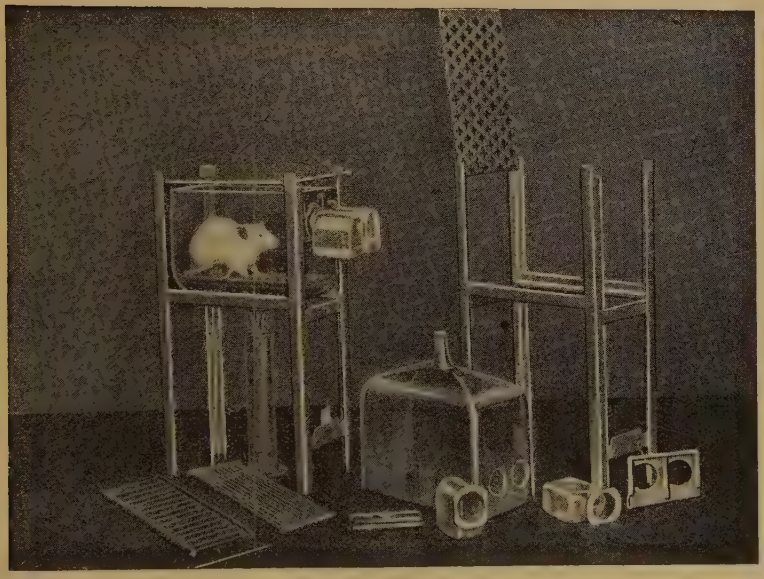


FIGURE 1. — Cages à métabolisme pour le Rat.

En haut : cage pour inanition totale.
En bas : cage pour animaux nourris.

que : tringle passée dans deux trous percés dans deux planchettes verticales fixées au support, latte articulée se rabattant sur le couvercle et clavette, etc...

Un flacon à large embouchure reçoit l'urine qui s'écoule du goulot.

Une sorte de biberon, que le rat sait bien vite utiliser, met de l'eau à portée de l'animal.

Outre sa simplicité, cette cage a deux qualités essentielles que lui confère son exiguïté : l'animal est réduit à une presque immobilité ; il est très facile de bien laver, avec un mince jet de pissette, chaque partie de la cage.

b) *Cages pour des animaux alimentés.* — La cage précédente convient parfaitement à l'animal soumis à la diète hydrique. Elle ne suffit plus à l'animal nourri, parce qu'elle ne peut empêcher la pollution de l'urine par les aliments. Nous avons donc dû imaginer un autre type de cage ; nous avons adopté, après divers tâtonnements, le modèle dont nous donnons, ci-contre, la photographie (fig. 1).

Notre cage pour animaux alimentés se décompose ainsi :

— une cuve en verre moulé, rectangulaire, se continuant par un entonnoir conique, et dans la face antérieure de laquelle s'ouvrent deux trous circulaires (diamètres = 33 mm.).

— deux grilles rectangulaires, en aluminium, servant de parterre à l'animal. La grille inférieure a des barreaux rapprochés (2 à 2,5 mm. env.), disposés selon la grande dimension ; la grille supérieure a des barreaux plus espacés (10 mm.) disposés selon la petite dimension. Comme tout à l'heure pour les spirales, et dans le même but, les bords des grilles sont épaissis.

— deux mangeoires, elles aussi en verre moulé, ayant la forme d'un doigt de gant, et dont l'ouverture circulaire est garnie d'une collerette plate.

— une plaque métallique, percée de deux trous ciculaires, qui est destinée à porter les mangeoires : celles-ci glissent, par leur collerette, dans des rainures verticales et sont retenues par une gouttière. L'ensemble s'applique contre la paroi antérieure de la cage, s'y accrochant par le bord éversé de la plaque métallique. Les trous de la cage, de la plaque et des mangeoires viennent alors à coïncidence et le rat placé dans la cage saura immédiatement venir lapper ou saisir l'alimentation contenue dans les mangeoires.

— un support, fait de cornières métalliques. Quand la cage est en place, elle repose sur des bandes de liège ou de coutchouc mous-

se collées à l'intérieur des cornières horizontales. Le couvercle qui se rabat sur la cage est contenu par une tringle. Un dispositif de porte-carte complète le support.

— une éprouvette graduée, de 60 à 100 cm³, pour la collection de l'urine.

Ces cages étaient construites par la maison Ch. Volck, à Strasbourg. La même maison s'était aussi chargée de nous faire quelques exemplaires de cages où l'animal ne pourrait être en contact avec le métal : grilles et couvercle étaient en verre, et le système de suspension des mangeoires constitué par des crochets de verre. Nous ne les avons pas éprouvées ; celles que nous avons décrites nous ont rendu, telles quelles, de grands services.

B. — *Alimentation.*

a) *Rats soumis à l'inanition totale.* — Ils prennent toute l'eau qu'ils désirent.

b) *Rats alimentés.* — Le mélange suivant était à la base de toute alimentation offerte au rat :

Fécule de pomme de terre	88 g.
Mélange salin	3 g.
Sciure de bois lavée	4 g.
Extrait de malt sec	5 g.

le mélange salin ayant la composition que voici (en p. 100) :

Chlorure de sodium	11,6	Citrate de magnésium	9,3
Chlorure de potassium	10,4	Bicarbonate de sodium	3,0
Phosphate dipotassique	23,3	Sulfate de potassium	1,7
Citrate de calcium	35,6	Citrate de fer	5,1

On prépare à l'avance une quantité de ce mélange suffisante pour toute la durée de l'expérience que l'on veut entreprendre et on la conserve soigneusement à l'abri de l'humidité, à cause de l'extrait de malt très hygroscopique.

α *Alimentation sans azote.* — La bouillie amylacée que l'animal ingèrera est ainsi apprêtée : 20 à 25 g. de mélange sont délayés dans un peu d'eau froide et versés dans une trentaine de centimètres cubes d'eau chauffée à 60°. On maintient à feu doux, en tournant régulièrement, jusqu'à consistance pâteuse. On retire du feu durant quelques minutes : la bouillie se liquéfie, on la porte alors rapidement à l'ébullition. On laisse refroidir, ajoute assez d'eau pour que les 20 à 25 g. de mélange dont on est parti soient contenus dans 50 cm³, puis quelques gouttes d'huile de foie de morue et de jus de citron ou de tomate. Si l'on ne dispose que

d'un extrait de malt, non point sec, mais seulement concentré, on n'en peut user qu'au moment de préparer la bouillie ; il est alors commode de l'ajouter à l'eau chauffée à 60-70°, puis de verser la quantité pesée de mélange ; il ne se forme, dans ces conditions, aucun grumeau.

β *Alimentation contenant de l'azote.* — Ou bien une partie de l'eau est simplement remplacée par du lait écrémé, ou bien de la caséine sèche est ajoutée au mélange.

γ *Administration* per os *d'une substance donnée.* — Une quantité pesée de substance est intimement mêlée à la ration, dans les mangeoires même.

C. — *Récolte des excreta.*

Chaque matin, l'animal est retiré de sa cage, placé dans un bocal propre, sec et taré ; on enlève à la pince les matières fécales ; puis, tout en démontant la cage, on en rince soigneusement l'intérieur et chacune des parties avec un mince jet de pissette ; le flacon collecteur de l'urine reçoit les eaux de lavage. Toutes les parties de la cage sont alors brossées, lavées à grande eau, essuyées ; comme de l'urine adhèrera forcément aux parois, malgré la pente assez forte de l'entonnoir d'écoulement, on peut, si l'on veut, asperger le fond de la cage et la grille ou la spirale inférieure, que le rat ne peut atteindre, avec une solution très diluée de cyanure de mercure. On remonte la cage, place le flacon destiné à recevoir l'urine sous l'orifice d'écoulement, non sans y avoir préalablement versé, selon le cas, ou du chloroforme et du toluène, ou quelques dixièmes de centimètre cube d'une solution de cyanure de mercure à 2 p. 100 (l'urine prête à être analysée contiendra environ, par litre, 5 cm^3 de cette solution cyanurée). L'animal est pesé, remis en cage, et l'urine qu'il aura pu émettre durant son passage dans le bocal est jointe à la récolte.

Les mangeoires sont vidées, lavées et rechargées à heure fixe ; nous placions généralement cette heure en fin d'après-midi, parce que nous avions cru remarquer que les animaux mangent plus volontiers la nuit et ne touchent plus, durant le jour, à la nourriture qu'ils ont laissée le matin.

L'urine ainsi récoltée chaque matin n'était pas forcément analysée aussitôt, au jour le jour mais, chaque fois que sa pauvreté en composés azotés nous y obligeait ou que nous avons voulu nous éviter des analyses inutilement fréquentes, elle était placée à la glacière, où elle attendait d'être réunie à une ou plusieurs autres récoltes de 24 heures.

Quand on offre 50 cm³ de bouillie à un rat — c'est un maximum convenable pour un gros rat de 300 g. — l'ordre de grandeur du volume urinaire réel est de 30 à 40 cm³. Ce volume s'augmente des eaux de lavage et finalement, est porté à une valeur définie, soit immédiatement, soit après qu'on a mêlé plusieurs récoltes. Cette valeur définie est, en général, de 50 à 75 cm³ pour l'urine qui correspond à l'excrétion des 24 heures. On profite de ce que l'on est obligé de transvaser l'urine du flacon collecteur dans un ballon jaugé pour la filtrer sur du coton de verre, qui arrêtera les poils, les parcelles de matières fécales entraînées dans l'urine au moment du rinçage de la cage. Quand toutes les récoltes que l'on désire réunir sont ainsi passées dans le ballon jaugé, on complète, agite, puis filtre à nouveau l'urine sur papier : elle doit être parfaitement limpide pour la détermination colorimétrique des composés créatiniques. L'urine est alors prête pour l'analyse.

II. — Le Porcelet.

A. — *Cages à métabolisme.*

Nous avons utilisé les cages du type Hans Meyer, en métal.

B. — *Alimentation.*

Les porcelets, sujets de 15 kg. environ, ont reçu une bouillie qui rappelle beaucoup celle dont nous avons donné le mode de préparation pour le rat.

La ration quotidienne était ainsi constituée :

Amidon déminéralisé.....	25 g. par kg.-animal.
Caséine fraîche déminéralisée.	12 g. N.
Mélange salin	0 ou 10 g., selon la période expérimentale.
Sciure de bois lavée.....	10 g.
Extrait de malt sec.....	10 g.
Huile de foie de Morue.....	10 g.
Jus 1/2 citron.....	

III. — Le Lapin.

Il s'agissait d'injecter dans la veine jugulaire d'un lapin anesthésié au chloralose, une solution saline (sels du liquide de Tyrode), sucrée dans les cas où l'on ne voulait point déterminer la créatine urinaire (10 à 20 g. glucose par litre), et maintenue à 38° ; d'ajouter à cette solution, pendant un temps court et à un moment que l'on s'efforcerait de bien choisir, une quantité donnée du

produit expérimenté (allantoïne, acide urique, acide allantoïque, créatinine ou créatine) ; enfin, de faire l'analyse horaire de l'urine recueillie par fistule des uretères.

A. — *Etat de nutrition des animaux.*

Nous avons hésité sur le choix de l'alimentation à donner aux animaux désignés pour servir de sujets. Nous avons naturellement pensé au régime glucidique, propre à toute étude de catabolisme d'une substance azotée. Nous nous sommes malheureusement contentée, le plus souvent, d'un régime pauvre en azote, nourrissant nos sujets avec des betteraves ou autres racines douées de pouvoir diurétique et évitant la carotte qui colore l'urine. Si nous avons agi ainsi, c'est que nous voulions surtout régler les expériences de manière à obtenir, d'emblée, une secrétion rénale abondante et régulière, qui évitât aux corps intermédiaires fugaces d'être entièrement transformés et pût donner une image, fidèle dans le temps, des phénomènes réels ; c'était, par exemple, que nous voulions établir que l'allantoïne est à l'origine de l'acide allantoïque urinaire en montrant que l'on accroît celui-ci par l'intensification du métabolisme de celle-là, et qu'il fallait, pour cela, en saisir la présence dans l'urine avant sa transformation en urée. Mais nous devons dire que, devant les résultats acquis, nous regrettons de n'avoir point persisté dans notre idée de placer les animaux au niveau minimum de leur dépense endogène ; on verra tout à l'heure que nous aurions pu aller plus avant dans l'interprétation des résultats enregistrés.

B. — *Dispositif expérimental.*

Le dispositif d'injection, très simple, est représenté par le schéma ci-contre (fig. 2).

Les robinets p, s, h, la pièce D permettent :

— de remplir automatiquement la burette jusqu'à la graduation zéro.

— de faire régner la pression désirée au-dessus du liquide de la burette et de régler la vitesse d'écoulement.

Le liquide tombe goutte à goutte dans l'ampoule A. Il traverse un tube k, de caoutchouc para, épais et souple, et s'écoule par l'aiguille a. Pour se réserver la facilité de retirer l'aiguille et de la remettre en place, on ne la fait pas pénétrer directement dans la veine vj mais la pique dans un court tube de caoutchouc fermé à son extrémité libre par une pince et qui prolonge une min-

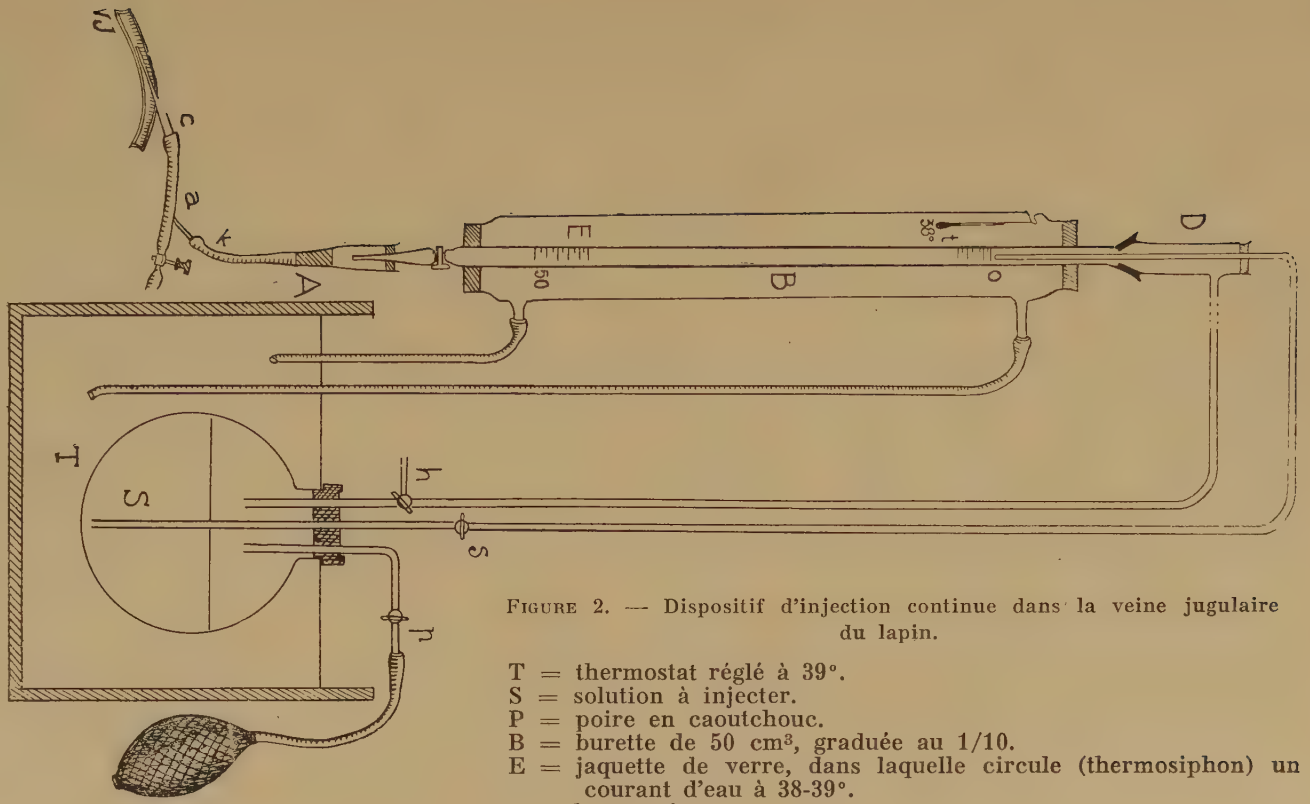


FIGURE 2. — Dispositif d'injection continue dans la veine jugulaire du lapin.

T = thermostat réglé à 39°.
S = solution à injecter.
P = poire en caoutchouc.
B = burette de 50 cm³, graduée au 1/10.
E = jaquette de verre, dans laquelle circule (thermosiphon) un courant d'eau à 38-39°.
t = thermomètre.

ce canule de verre c, fixée à demeure dans la veine. Canule et tube de caoutchouc sont remplis préalablement de solution saline.

On règle la vitesse d'écoulement au moyen d'une pince de Mohr posée sur le tube *k* ; la transparence du caoutchouc utilisé permet de veiller à ce qu'aucune bulle d'air ne gagne la veine.

L'allantoate, l'allantoïne, la créatinine et la créatine sont dissous dans l'eau, l'acide urique dans de l'eau additionnée d'une quantité de soude légèrement inférieure à celle qui correspondrait à la formation du mono-urate de sodium. La dissolution est faite à froid, afin de ne point favoriser une dégradation du corps à injecter en l'un ou l'autre des composés que l'on recherchera dans l'urine. La dissolution de l'allantoate est instantanée, celle de la créatinine et de la créatine facile ; celles de l'allantoïne et de l'acide urique sont beaucoup plus lentes : on les réalise dans l'heure qui précède l'injection en plaçant solvant et corps à dissoudre dans un vase où l'on assure une agitation mécanique régulière.

Le corps une fois dissous, on transvase la solution obtenue dans un ballon jaugé, apporte les sels et le glucose nécessaires. On immerge le ballon dans un thermostat réglé à 38-39°, agite, et complète au trait de jauge. La quantité pesée du corps en essai est ainsi dissoute dans un volume de liquide mesuré à la température de 38°.

La solution passe alors dans la burette graduée, calorifugée B, où elle se maintient aux environs de 38° et d'où elle s'écoule dans la veine jugulaire de l'animal. On s'assure que, pénétrant dans le vaisseau, elle n'a subi aucune décomposition ; en même temps, on vérifie sa concentration. Pour cela, une fois l'injection finie, on recueille, au bout de l'aiguille à injection, au rythme et à la température mêmes de l'injection, une quantité de solution déterminée, lue sur la burette, et l'on procède à l'analyse.

C. — *Conduite de l'expérience.*

On commençait l'expérience vers 7 heures et la continuait jusque tard dans la nuit. L'animal pesé, fixé, l'appareil à injection prêt à fonctionner, on introduit la canule de verre *c* dans l'une des veines jugulaires, mise à nu sous anesthésie locale au chlorure d'éthyle. Piquant dans le tube de caoutchouc qui prolonge cette canule, on injecte une solution saturée de chloralose dans NaCl 7 p. 1000 ; après essais, la dose adoptée fut de 6 cm³ par kilogramme d'animal. L'injection commence alors, au rythme et à la température choisis. L'animal est insensible au bout d'une

trentaine de minutes. On pratique sur l'abdomen, le plus bas possible, une fente médiane de 2 à 3 cm., attire la vessie et la récline ; on introduit dans chaque uretère une fine canule de verre, prolongée par un étroit tube de caoutchouc, le tout étant rempli de sérum physiologique afin d'éviter la formation de bulles d'air ; l'urine s'écoulera dans deux éprouvettes graduées, placées dans un mélange eau-glace, et renouvelées toutes les heures. On vide la vessie par pression douce avant de la remettre en place, et l'on referme la fente par quelques points de suture. Le lapin est enveloppé dans du coton cardé pour lutter contre le refroidissement dû à l'anesthésie générale. On contrôle de temps à autre la température interne.

Les volumes d'urine qui s'écoulent dans un même temps des uretères sont rarement égaux ; on veille à éliminer toute cause capable de créer une différence de résistance sur le parcours suivi par l'urine venant de chacun des uretères (canules de diamètres inégaux, lésion de la tunique interne de l'uretère entraînant la formation d'un petit caillot sanguin).

L'opération, l'expérience tout entière qui dure seize, dixhuit et même trente-six heures, sont bien supportées. A la fin de l'expérience, la plaie ne suinte pas, la secrétion rénale est régulière, la température interne s'est relevée si l'on n'a pas entretenu l'anesthésie par de faibles quantités de chloralose.

L'urine est recueillie et analysée pour la première fois après plusieurs heures de perfusion. La récolte horaire, uniformément étendue à 100 cm^3, est constituée par un liquide limpide, presque incolore. L'acide allantoïque est, le cas échéant, immédiatement recherché, le dosage des autres composés azotés commencé. On fait trois, quatre ou cinq récoltes avant d'injecter le corps en étude. Comme l'injection du produit est étalée sur une heure ou une heure et demie, comme elle influence une période de cinq à six heures, on continue la perfusion simple de manière à ménager une postpériode à peu près égale à la prépériode. Si bien que l'on analyse, en général, douze à quinze récoltes.

Nous rapportons ici, dans tout leur détail horaire, des expériences de perfusion qui sont des expériences-témoins, puisqu'elles consistèrent simplement dans l'injection ininterrompue de la solution saline et glucosée. Elles ont été faites sur des lapins antérieurement nourris tantôt avec des betteraves, ou des betteraves coupées dans une bouillie de fécule, tantôt de manière quelconque. Elles sont consignées dans les tableaux I, II, III et IV et font l'objet des courbes de la figure 3.

TABLEAU I.

Expérience du 2 mai 1939. — Lapin n° 1. — Mâle : 2,4 kg.
Alimentation antérieure : betteraves depuis 4 jours.
Injection de liquide salin glucosé.
Régime d'injection : 50 cm³ par heure.

Heure	Volume urinaire (cm³)			N total	N (NH_3 + urée)	N allantoïne	N urique	N créatinine	N créatine
	Rein droit	Rein gauche	Total						
8 h.									
10 h. 30 - 11 h. 30...	21	24	45	66,0	56,4	3,06	0,35	1,93	2,90
11 h. 30 - 12 h. 30...	38	44	82	78,8	68,4	2,64	0,29	1,88	2,85
12 h. 30 - 13 h. 30...	30	30	60	68,6	53,1	2,81	0,34	2,05	2,71
13 h. 30 - 14 h. 30...	20	20	40	59,4	45,1	2,81	0,25	1,97	2,18
14 h. 30 - 15 h. 30...	10	17	27	53,0	40,5	2,81	0,17	1,84	2,55
15 h. 30 - 16 h. 30...	15	18	33	53,2	41,1	2,81	0,46	1,86	2,68
16 h. 30 - 17 h. 30...	19	23	42	50,4	40,8	3,19	0,31	2,17	1,89
17 h. 30 - 18 h. 30...	12	16	28	50,2	38,1	2,85	0,23	1,88	2,47
18 h. 30 - 19 h. 30...	14	17	31	49,6	38,1	2,98	—	1,91	2,05
19 h. 30 - 20 h. 30...	12	10	22	47,4	38,5	2,04	0,43	1,94	1,94
20 h. 30 - 21 h. 30...	19	5	24	49,4	36,3	2,64	0,21	1,88	2,47
21 h. 30 - 22 h. 30...	10	11	21	55,0	44,1	2,30	0,25	2,17	2,56
22 h. 30 - 23 h. 30...	10	13	23	53,6	40,2	2,21	0,26	1,84	2,99
23 h. 30 - 24 h. 30...	10	14	24	61,0	46,8	2,34	0,21	2,15	2,90

TABLEAU II.

Expérience du 11 mai 1939. — Lapin n° 2. — Mâle : 1,9 kg.
Alimentation antérieure : betteraves depuis 2 jours.
Injection de liquide salin glucosé.
Régime d'injection : 50 cm³ par heure.

Heure	Volume urinaire (cm³)			N total	N (NH_3 + urée)	N allantoïne	N urique	N créatinine	N créatine
	Rein droit	Rein gauche	Total						
7 h. 30									
10 h. - 11 h.	17	12	39	48,2	40,7	1,47	0,25	1,74	1,21
11 h. - 12 h.	11	11	22	40,4	32,1	2,04	0,21	1,93	1,01
12 h. - 13 h.	24	18	42	49,8	43,3	1,47	0,16	1,78	1,02
13 h. - 14 h.	36	32	68	47,8	42,0	1,33	0,31	1,69	1,06
14 h. - 15 h.	35	35	70	43,8	38,1	1,34	0,24	1,73	0,78
15 h. - 16 h.	26	22	58	40,4	33,9	1,34	0,37	1,69	0,89
16 h. - 17 h.	28	32	60	34,2	27,9	1,43	0,36	1,57	0,70
17 h. - 18 h.	33	32	65	36,0	29,4	1,37	0,58	1,59	0,78
18 h. - 19 h.	46	40	86	67,6	51,5	3,00	1,14	2,70	1,80
19 h. - 20 h.									
20 h. - 21 h.	26	24	50	38,8	27,9	2,62	1,15	1,76	1,09
21 h. - 22 h.	37	36	73	40,2	33,4	1,91	0,71	1,64	0,87
22 h. - 23 h.	30	25	55	40,6	32,9	1,56	0,80	1,64	0,82
23 h. - 24 h.	32	28	60	38,8	32,4	1,43	—	1,73	0,78

TABLEAU III.

Expérience du 31 juillet 1939. — Lapin n° 3. — Mâle : 1,9 kg.

Alimentation antérieure : betteraves et bouillie de fécule de pomme de terre depuis 4 jours.

Injection de liquide salin glucosé.

Régime d'injection : 50 cm³ par heure.

Heure	Volume urinaire (cm³)			N total	N (NH_3 + urée)	N créatinine
	Rein droit	Rein gauche	Total			
8 h. 30						
10 h. - 11 h.	38	35	73	44,5	35,1	1,87
11 h. - 12 h.	41	38	79	41,2	33,0	1,83
12 h. - 13 h.	33	30	63	39,8	32,7	1,81
13 h. - 14 h.	25	22	47	38,0	31,3	1,81
14 h. - 15 h	22	17	39	36,5	28,5	1,80
15 h. - 16 h.	13	12	25	36,6	28,0	1,88
16 h. - 17 h.	19	17	36	37,4	28,8	1,84
17 h. - 18 h.	24	24	48	35,0	27,3	1,79
18 h. - 19 h.	25	25	50	40,0	31,0	1,86
19 h. - 20 h.	27	27	54	38,2	29,9	1,72
20 h. - 21 h.	26	26	52	43,2	33,6	1,88
21 h. - 22 h.	28	28	56	44,9	36,6	1,90
22 h. - 23 h.	25	25	50	48,0	39,5	1,90
23 h. - 24 h.	25	25	50	46,4	38,5	1,83

Elles semblent bien montrer que l'azote total et l'azote uréique obéissent à un rythme nyctéméral, suivent une courbe qui présenterait deux maxima, situés l'un vers minuit, l'autre vers midi. Il s'ensuit qu'il est pratiquement impossible de découper dans les 24 heures une période où N total et N urée resteraient sensiblement constants pendant plus de six heures et où des variations provoquées pourraient être distinguées sûrement d'oscillations spontanées. Un régime glucidique strict abaisserait le niveau de la perte azotée et réduirait, du même coup, l'importance de ces variations périodiques. Nous avons dit pourquoi nous l'avons malheureusement écarté, nous contraignant ainsi à renoncer d'avance au calcul d'une extra-urée faible, éventuellement engendrée dans le métabolisme des corps injectés.

TABLEAU IV.

Expérience des 11 et 12 mai 1939. — Lapin n° 4. — Mâle : 2,3 kg.
Alimentation antérieure : jeûne de 18 heures après une alimentation quelconque.
Injection de liquide salin glucosé.
Régime d'injection : 50 cm³ par heure.

Heure		Volume urinaire (cm³)			N total	N (NH_3 + urée)	N allantoïne	N urique	N créatinine	N créatine
		Rein droit	Rein gauche	Total						
11 V 1939	10 h.									
	15 h. - 16 h.	40	42	82	61,0	45,0	2,27	0,77	—	—
	16 h. - 17 h.	22	24	46	50,0	36,0	2,06	0,86	—	—
	17 h. - 18 h.	13	14	27	52.8	35,9	2,15	0,89	1,98	2,56
	18 h. - 19 h.	9	11	20	51,6	37,4	2,28	0,76	2,07	2,61
	19 h. - 20 h.	20	20	40	55,6	38,4	2,48	0,68	2,17	2,95
	20 h - 21 h	22	23	45	47,4	34,9	2,03	0,59	2,15	2,68
	21 h. - 22 h.	16	18	34	36,8	27,1	2,03	0,43	1,84	2,02
	22 h - 23 h.	20	21	41	36,0	26,4	1,53	0,11	1,93	3,19
	23 h. - 24 h.	28	33	61	46,4	35,1	2,12	0,92	2,37	2,36
12 V 1939	0 h. - 1 h.	20	24	44	37,4	26,1	—	—	1,98	2,27
	1 h. - 2 h.	23	24	47	36,8	28,5	—	—	2,27	2,56
	2 h. - 3 h.	30	30	60	46,4	33,1	—	—	2,27	2,98
	3 h. - 4 h.	30	30	60	37,8	28,3	2,52	0,16	2,05	2,49
	4 h. - 5 h	21	22	43	41,8	30.9	2,79	0,37	2,27	2,80
	5 h. - 6 h.	19	20	39	35,8	25,5	2,08	0,90	2,02	2,87
	6 h. - 7 h.	18	19	37	35,6	28,0	2,55	0,22	2,31	2,32
	7 h. - 8 h.	19	22	41	34,4	27,6	2,27	0,13	2,22	2,03
	8 h. - 9 h.	18	20	38	38,6	27,7	2,15	0,47	2,17	1,88
	9 h. - 10 h.	18	20	38	34,4	24,9	2,38	0,30	1,83	2,03
	10 h. - 11 h.	11	11	22	35,1	23,6	1,95	0,32	2,00	1,90
	11 h. - 12 h.	11	11	22	36,1	23,7	2,13	0,37	2,15	2,01
	12 h. - 13 h.	30	33	63	46,4	35,0	2,03	0,34	2,10	1,71
	13 h. - 14 h.	27	30	57	44,4	33,8	2,30	0,21	2,22	1,65
	14 h. - 15 h.	20	20	40	39,2	29,1	2,20	0,20	2,07	1,64

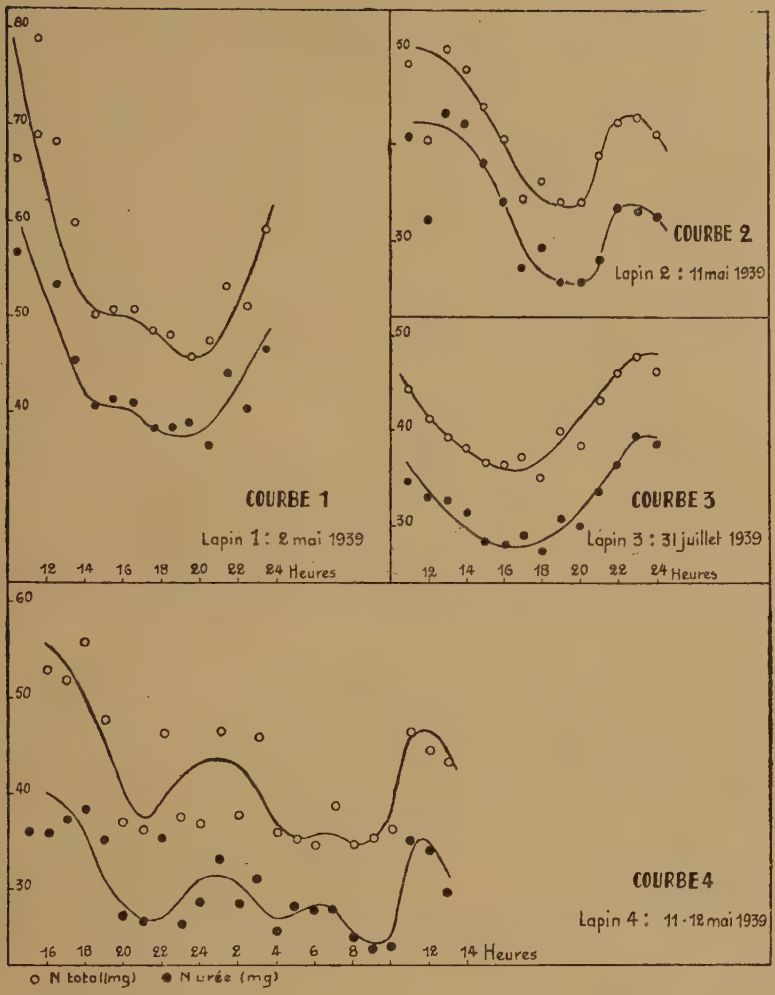


FIGURE 3. — Excrétion horaire de N total et N uréique chez des lapins recevant, en injection continue, une solution saline et sucrée.

Courbe 1. — Lapin n° 1 : 2 mai 1939 (betterave). Courbe 2. — Lapin n° 2 : 11 mai 1939 (betteraves). Courbe 3. — Lapin n° 3 : 31 juillet 1939 (betteraves + fécule). Courbe 4. — Lapin n° 4 : 11-12 mai 1939 (alimentation quelconque.

Au contraire, malgré le niveau relativement élevé de la dépense azotée, les quantités d'allantoïne, d'acide urique, de créatinine ou de créatine rejetés pendant la période marquée par le

catabolisme du corps injecté, pourront être estimées avec une bonne approximation : car l'excrétion normale est, ou toujours petite devant elles, ou assez régulière pour que de faibles variations se puissent lire aisément. Quant à l'acide allantoïque, l'extrême faiblesse de ses valeurs normales garantit toujours la rigueur du calcul d'un extra-N allantoïque (voir Chapitre III, Section II).

CHAPITRE II.

Analyse des excreta et des organismes entiers.

§ 1. — Les méthodes de dosage.

A. — *N total.*

Méthode de KJELDAHL, avec emploi d'un mélange de SO_4K_2, SO_4CU et SO_4Hg à parties égales, ou de sélénite de mercure pour catalyseur. Appareil à distillation de PARNAS-WAGNER.

B. — *N* NH_3.

Méthode et appareil de YOVANOVITCH.

C. — *N urée.*

a) Méthode gravimétrique de FOSSE.

b) Méthode volumétrique à l'uréase : détermination de NH_3 après action de l'uréase sur la solution débarrassée de NH_3 préexistant à la fermentation, ou détermination de la somme $N(NH_3$ + urée) après action de l'uréase et défalcation de NH_3 préformé, préalablement dosé.

D. — *N aminé.*

Hydrolyse acide, en milieu sulfurique 4 n, à l'autoclave à 150° durant 1 h. 30 ; élimination de SO_4H_2 par la chaux et de NH_3 par évaporation à sec sur une partie aliquote du filtrat alcalin ; détermination de l'α-NH_2, avec le micro-appareil de Van SLYKE sur une partie aliquote du résidu repris par l'acide acétique à 50 p. 100.

E. — *N créatinine.*

Réaction de JAFFÉ. Nous nous sommes d'abord servie du colorimètre de DUBOSCQ ; puis, pour toutes les expériences sur lapins, pour toutes celles rapportées au chapitre IV, section II, et

selon leur date d'exécution, du stuphophotomètre PULFRICH ou de l'appareil à cellule photoélectrique de JOUAN.

Il convient ici de préciser le mode opératoire que nous avons suivi. En effet, la formation de l'acide picramique n'est pas instantanée, la vitesse de développement de la coloration qui l'accompagne varie avec le volume de liquide au sein duquel on la provoque ; et si cette coloration passe par une valeur stable pendant quelque temps, elle ne tarde pas à s'intensifier à nouveau. Le moment de faire la lecture n'est donc pas indifférent. En raison de ces faits, illustrés dans les courbes de la figure 4, et parce que nous avions à opérer sur des quantités de liquide très variables, nous avons adopté le mode opératoire suivant : on mesure le volume que l'on désire de la solution à analyser (urine, hydrolysat protéique déféqué au tungstate de sodium...) dans une fiole jaugée ; on ajoute de l'acide picrique en solution saturée et de la soude à 10 p. 100 (20 cm^3 du premier et 1,5 cm^3 de la seconde pour une fiole jaugée de 100 cm^3). On complète *aussitôt* au trait de jauge et laisse à l'obscurité jusqu'à ce que l'on fasse la lecture 1 h. 30 à 2 heures plus tard.

F. — *N créatine.*

La technique est la même que pour la créatinine, mais on l'applique : à l'urine, après un passage de 20 minutes à l'autoclave, à 120°, en milieu HCl n. et neutralisation à la soude ; aux hydrolysats protéiques, après le traitement qu'on trouvera indiqué plus loin, à propos des déterminations faites sur les organismes entiers. On mesure alors la somme (N créatinine + N créatine).

G. — *N des corps puriques* (*bases puriques* + *acide urique*).

La méthode employée est celle de KRÜGER et SCHMID. Quelques remarques doivent être faites qui concernent les limites d'application de la méthode et justifient l'usage que nous en avons fait pour déterminer l'azote des corps puriques dans l'urine de rat.

L'urine émise dans les 24 heures par un rat moyen de 200 g., soumis au jeûne protéique, ne contient pas plus de 1 à 1,3 mg. d'azote des corps puriques ; quand elle est prête pour l'analyse, elle est très diluée, puisqu'elle se présente sous un volume de 50 à 75 cm^3. Jusqu'où pouvait-on abaisser la quantité d'azote purique mise en analyse et comment convenait-il d'opérer ?

Ayant trouvé dans BOIVIN [1] cette indication que des solutions à quelques cg de purines par litre précipitent encore immé-

diatement par le sulfate de cuivre en milieu bisulfite, nous avons pensé que le dosage fréquent des corps puriques serait encore possible dans une urine aussi diluée et aussi pauvre en azote purique si l'on concentrait assez loin des quantités d'urine relativement faibles. Nous avons donc procédé à quelques essais conduits selon KRÜGER et SCHMID. Nous avons, d'une part, gardé une

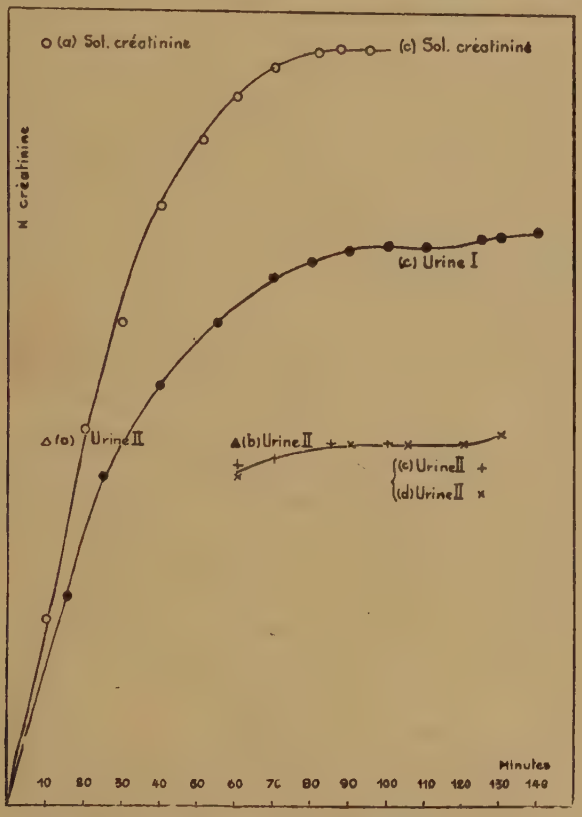


FIGURE 4. — Vitesse de développement et stabilité de la coloration produite dans la réaction de JAFFÉ, sur l'urine, en fonction de diverses modalités opératoires.

a) tous les réactifs sont ajoutés à l'urine (acide picrique, soude) ; on attend 10 minutes, complète au trait de jauge et fait la lecture. *b*) tous les réactifs sont ajoutés, on attend 10 minutes, complète et fait la lecture 1 heure plus tard. *c*) On ajoute l'acide picrique, assez d'eau pour que l'addition de soude achève à peu près le remplissage au trait de jauge, complète exactement et suit le développement dans le temps de la coloration. *d*) on ajoute tous les réactifs, complète aussitôt et suit le développement, dans le temps, de la coloration.

Solution de créatinine pure : 1 cm³ solution créatinine ; volume liquide coloré : 50 cm³.

Urine I (rat) : 5 cm³ urine (diluée) ; volume liquide coloré : 50 cm³.

Urine II (homme) : 1 cm³ urine (diluée) ; volume coloré : 50 cm³.

concentration purique invariable, mais diminué de plus en plus la quantité de solution mise en œuvre en même temps que celle des réactifs employés ; d'autre part, opéré sur une faible quantité d'urine, d'abord diluée de manière à obtenir une solution purique de teneur et de concentration semblables à celles des urines de nos rats, ramenée ensuite, par évaporation au bain-marie, à sa concentration première.

Les résultats suivants ont été *obtenus à partir d'une même urine.*

a) 200 cm³ d'urine. Hydrolyse de 2 heures au réfrigérant à reflux, en milieu sulfurique à 2 p. 100 ; 1re et 2e précipitations cuivreuses sous les volumes respectifs de 200 et 150 cm³.

b) 200 cm³ urine. Hydrolyse de 2 heures au réfrigérant à reflux, en milieu sulfurique à 2 p. 100 ; le filtrat obtenu après l'élimination du précipité humique est amené à 200 cm³. Les précipitations cuivreuses sont faites sur :

b_1) 40 cm³ filtrat, sous les volumes de 40 et 30 cm³.
b_2) 20 cm³ filtrat, sous les volumes de 20 et 15 cm³.
b_3) 10 cm³ filtrat, sous les volumes 20 et 15 cm³.

c) 20 cm³ urine. Dilution à 120 cm³, addition de 0,5 cm³ acide sulfurique concentré, concentration à 25 cm³, puis ébullition durant 2 heures au réfrigérant à reflux ; précipitations cuivreuses sous les volumes de 20 et 15 cm³.

	N/urique trouvé (mg.)	
	pour l'essai	par litre urine
a	14,3-14,5	71,5-72,5
b_1	1,44	72,0
b_2	1,47	73,5
b_3	1,45	72,5
c	1,45	72,5

Ceci étant, nous avons ainsi réglé le dosage des corps puriques dans l'urine du rat soumis à l'inanition azotée :

Supposons, comme cela était pour nous le cas général, que l'on dispose d'une quantité d'urine de 120 cm³, correspondant aux 6/15 de l'excrétion de 4 jours d'un rat moyen, soit à environ 1,2-1,6 mg. N. On ajoute 0,5 cm³ SO_4H_2 concentré, évapore jusqu'à 25 cm³ et fait bouillir 2 heures au réfrigérant à reflux. On neutralise exactement par la soude à 10 p. 100 puis revient en arrière par de l'acide acétique à 10 p. 100 ; on porte 2 minutes à l'ébullition, concentre à quelques cm³ ; on filtre le précipité humique sur un petit filtre et lave avec une solution acétique à 2 p. 100 contenant 5 p. 100 de SO_4Na_2. Si le volume

du filtrat dépasse 20 cm^3, il faut concentrer à nouveau. On se place aux environs de la neutralité (tournesol) par addition de quelques gouttes de soude à 10 p. 100 et procède à la première précipitation cuivreuse, en ajoutant, à l'ébullition, successivement 2 cm^3 de bisulfite de sodium à 30 p. 100 et 2 cm^3 de sulfate de cuivre à 10 p. 100 ; on laisse bouillir 2 minutes, filtre, lave à l'eau bouillante, fait passer le précipité, et, s'il est nécessaire, le filtre, dans un becher où le précipité sera détruit par un excès d'une solution fraîchement préparée de monosulfure de soude, agissant pendant 1 minute à l'ébullition. H_2S est alors déplacé par addition d'acide acétique à 10 p. 100, et éliminé par ébullition avec contrôle au papier à l'acétate de plomb. On filtre sur filtre dur ou, si l'on a dû joindre tout à l'heure le filtre au précipité, sur gooch. On évapore le filtrat jusqu'à 15-20 cm^3 avant de procéder à la deuxième précipitation. Le deuxième précipité cuivreux alors obtenu est filtré sur un tout petit filtre, lavé à l'eau bouillante et le tout est minéralisé en vue du dosage de l'azote total.

H. — *N des uréides glyoxyliques (acides urique, allantoïne, acide allantoïque).*

Le principe du dosage de l'azote urique, allantoïnique et allantoïque a été établi par Fosse et ses collaborateurs ; il ramène tout au dosage de l'acide allantoïque et repose sur les propriétés de trois diastases (uricase, allantoïnase et uréase) contenues dans les graines de *Soja hispida*. Rappelons-le brièvement :

1° l'acide allantoïque est scindé, en milieu acide, en urée et acide glyoxylique.

2° la transformation : allantoïne $\xrightarrow{\text{allantoïnase}}$ acide allantoïque est totale en présence de sesquicarbonate d'ammonium, ou d'urée et d'uréase.

3° l'uricase, agissant en présence de sesquicarbonate d'ammonium, ou d'urée et d'uréase, ouvre les deux noyaux cycliques de l'acide urique et conduit à l'allantoïne ; elle peut être inhibée par le cyanure de potassium sans que l'allantoïnase et l'uréase le soient.

Nous avons suivi les indications de Fosse et coll. pour conduire la fermentation : nous la réalisions par une farine de *Soja hispida* ou un extrait aqueux à 10 p. 100 fraîchement préparé — et préférable quand on aura à faire toute une série de défécation au tungstate —, agissant dans un milieu qui contient 0,2 p. 100 de sesquicarbonate NH_4 si l'on veut doser l'allantoïne seule,

en outre 1 p. 10.000 KCN si l'on veut doser ensemble acide urique et allantoïne. Selon les circonstances dans lesquelles nous avons travaillé, nous avons procédé différemment au dosage de l'acide allantoïque apparu dans les liquides fermentaires.

On dose l'urée :

Méthode gravimétrique (voir Fosse, Brunel, de Graeve [2]).

Méthode volumétrique. — Les circonstances créées par la guerre nous ont amenée à envisager de doser l'azote des uréides glyoxyliques en utilisant l'uréase pour la détermination de l'urée finalement issue de l'acide allantoïque.

La solution allantoïque (5 cm^3 au plus) est placée dans le vase à réaction de l'appareil de Yovanovitch ; on ajoute 1 cm^3 d'un extrait aqueux frais de soja, au 1/10 et contenant soit 1,2 p. 100 de sesquicarbonate, soit 1,2 p. 100 de sesquicarbonate et 3 p. 10.000 de KCN, 1 goutte de chloroforme. On bouche au caoutchouc et abandonne 15 heures durant au thermostat à 39°. On chasse soigneusement tout l'ammoniac, selon la technique habituelle, en s'aidant d'alcool octylique pour abattre les mousses ; comme le temps pendant lequel on doit faire le vide dépend de la quantité d'NH_3 à déplacer et du volume de la solution ammoniacale en analyse, il faut veiller à lui donner une valeur suffisante. On rince parfaitement, avec un mince jet de pissette la partie du vase de Yovanovitch qui porte le rodage afin de remédier aux projections qui ont pu se produire pendant que l'on faisait le vide. On ajoute HCl 2 n jusqu'au virage du papier congo, puis encore la quantité suffisante pour réaliser une acidité à peu près décinormale. On abandonne 30 minutes à 60° pour que se fasse la scission de l'acide allantoïque. On revient à la neutralité (bleu de bromothymol ou tournesol) avec NaOH 2 n et ajoute à nouveau 1 cm^3 d'extrait de soja ou une solution d'uréase ; on bouche au caoutchouc et laisse la fermentation se faire. Il ne reste qu'à déplacer et à recueillir l'NH_3 nouvellement apparu.

Cette manière de procéder nous a donné des résultats très satisfaisants ; la précision était de l'ordre de 1 p. 100 pour des quantités d'azote allantoïque de 1 mg. environ. Il faut seulement veiller à ne pas augmenter exagérément le volume du liquide en réaction et contrôler chaque fois la complète élimination de NH_3.

On dose l'acide glyoxylique :

Fosse, Brunel et Thomas [3] ont donné une méthode de do-

sage spectrophotométrique de l'acide allantoïque qui permet de doser cet uréide à de très grandes dilutions. Elle est basée sur la formation de l'acide glyoxylique dans l'hydrolyse chlorhydrique de l'acide allantoïque et sur la mesure, en lumière monochromatique, de l'absorption due à la coloration rouge que développe l'acide glyoxylique avec le réactif : chlorhydrate de phénylhydrazine, acide chlorhydrique concentré, ferricyanure de potassium. La technique de la réaction colorée est la suivante : on place deux minutes au bain d'eau bouillant, dans un tube à essai :

— solution allantoïque (liqueur fermentaire déféquée par le tungstate de sodium à 10 p. 100 et l'acide sulfurique 2 n/3..... 2 cm³
— solution fraîche de chlorhydrate de phénylhydrazine à 1 p. 100 ..... 0,1 cm³

puis, après refroidissement par un courant d'eau on ajoute :

— acide chlorhydrique concentré pur ..... 1,2 cm³
— solutioin fraîche de ferricyanure de potassium à 5 p. 100 ..... 0,1 cm³

Fosse et ses collaborateurs ont utilisé le spectrophotomètre de Jobin et Yvon ; nous avons d'abord utilisé le colorimètre de Dubosco, puis le stuphophotomètre Pulfrich.

Emploi du colorimètre de Dubosco. — Nous faisions la réaction colorée dans des tubes à essai, transvasions dans une fiole jaugée de 20 cm³ et complétions, non point avec l'eau, mais avec un mélange : eau (2) — chlorhydrate de phénylhydrazine (0,1) — acide chlorhydrique concentré (1,2), ferricyanure de potassium (0,1). Nous employions des quantités de solution allantoïque et de réactifs identiques ou proportionnelles à celles données ci-dessus, la durée de passage au bain d'eau bouillante ayant été, dans le dernier cas, déterminée pour chaque facteur de multiplication : de 2 minutes quand on opère sur 2 cm³ de liqueur, elle doit, par exemple, être portée à 3 ou 4 minutes quand on opère sur 5 ou 10 cm³.

On comparait à une solution titrée d'acide allantoïque, traitée de manière identique. La coloration reste, à l'obscurité, stable durant au moins une demi-heure.

Les résultats consignés ci-dessous ont été obtenus en examinant au colorimètre des liquides colorés dont les concentrations en azote allantoïque s'étageaient de 0,5 à 1,5 mg. par litre ; le liquide de concentration 0,8 était vu sous l'épaisseur invariable de 20 mm. d'une part, de 15 mm. d'autre part (fig. 5, courbes 1 et 2 ; fig. 4). On voit que le produit des concentrations par les épaisseurs est bien sensiblement constant ; les écarts les plus

grands, pour les concentrations les plus faibles, sont de l'ordre de 2 p. 100.

Solution colorée contenant	Comparée à solution colorée contenant 0,8 mg. N allantoïque par litre			
	sous 20 mm. d'épaisseur		sous 15 mm. d'épaisseur	
mg. N allantoïque par litre c	moyenne de 5 lectures h	c × h	moyenne de 5 lectures c	c × h
0,5	32,4	162,0	—	—
0,6	26,7	160,2	25,0	120,0
0,7	22,7	158,9	17,3	121,1
0,8	20,0	160,0	15,0	120,0
0,9	17,6	158,4	13,5	117,0
1,0	15,8	158,0	—	—
1,1	14,3	157,3	10,8	118,8
1,2	13,4	160,8	9,9	118,8
1,3	12,3	158,6	9,2	119,6
1,4	11,2	156,8	—	—
1,5	10,6	159,0	7,9	118,5
	Courbe 1		Courbe 2	

Emploi du stuphophotomètre Pulfrich. — Le choix du filtre et la courbe d'étalonnage étaient à faire.

Le filtre à adopter est, d'après les principes de la spectrophotométrie, celui qui ne transmet que la lumière des longueurs d'onde fortement absorbées par la solution examinée. On devra donc choisir le filtre qui donne la plus faible valeur à la transparence, la plus forte au coefficient d'extinction.

D'autre part, la couleur que l'on examine est la résultante de la couleur rouge qui caractérise l'acide glyoxylique et d'une couleur jaune due aux réactifs. Cette dernière couleur, parasitaire, doit être éliminée : on y parvient simplement en éclairant une moitié du champ par la lumière qui a transvasé la solution étudiée et colorée, l'autre moitié par la lumière qui a traversé la solution étudiée, contenant tous les réactifs, mais n'ayant pas subi l'action de la chaleur et pour laquelle on fait la transparence égale à 100. Le filtre doit donc absorber faiblement cette solution jaune-vert. Le filtre S_{53} satisfait le mieux à ces deux conditions. On peut employer aussi les filtres S_{47} et S_{50}.

Les courbes d'étalonnage ont été établies pour ces trois filtres avec des solutions titrées d'allantoate de potassium ; il en ressort que si :

E = extinction pour une épaisseur de 1 cm.
C = concentration en N allantoïque (mg. par litre)

on a (figure 6) :

Filtre S_{47} : C = 4,64 E
Filtre S_{50} : C = 2,64 E
Filtre S_{53} : C = 2,14 E

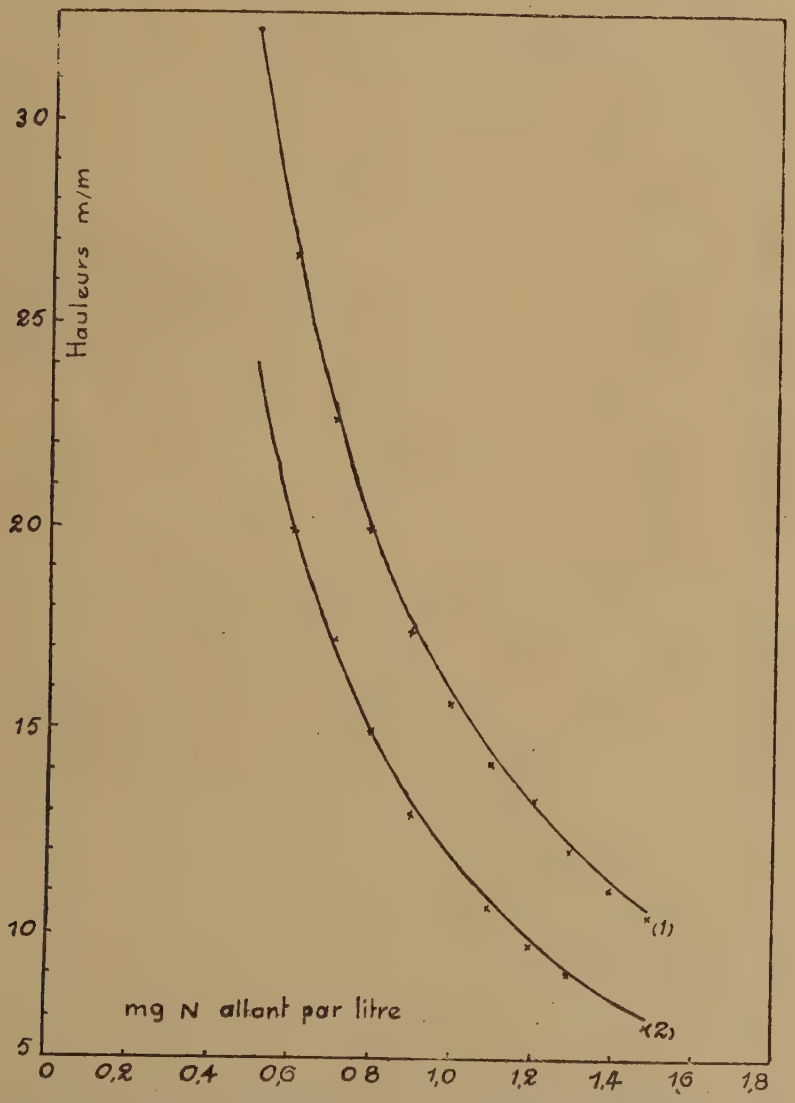


FIGURE 5. — Courbe colorimétrique de la réaction colorée glyoxylique obtenue à partir de solutions connues d'acide allantoïque.

Nous avons fait définitivement choix du filtre S_{53}. Nous faisions la réaction colorée dans des tubes à essais de 20 cm³, sur 2 cm³ de liquide, ou sur 5 cm³ dans des tubes à essais de 35 cm³.

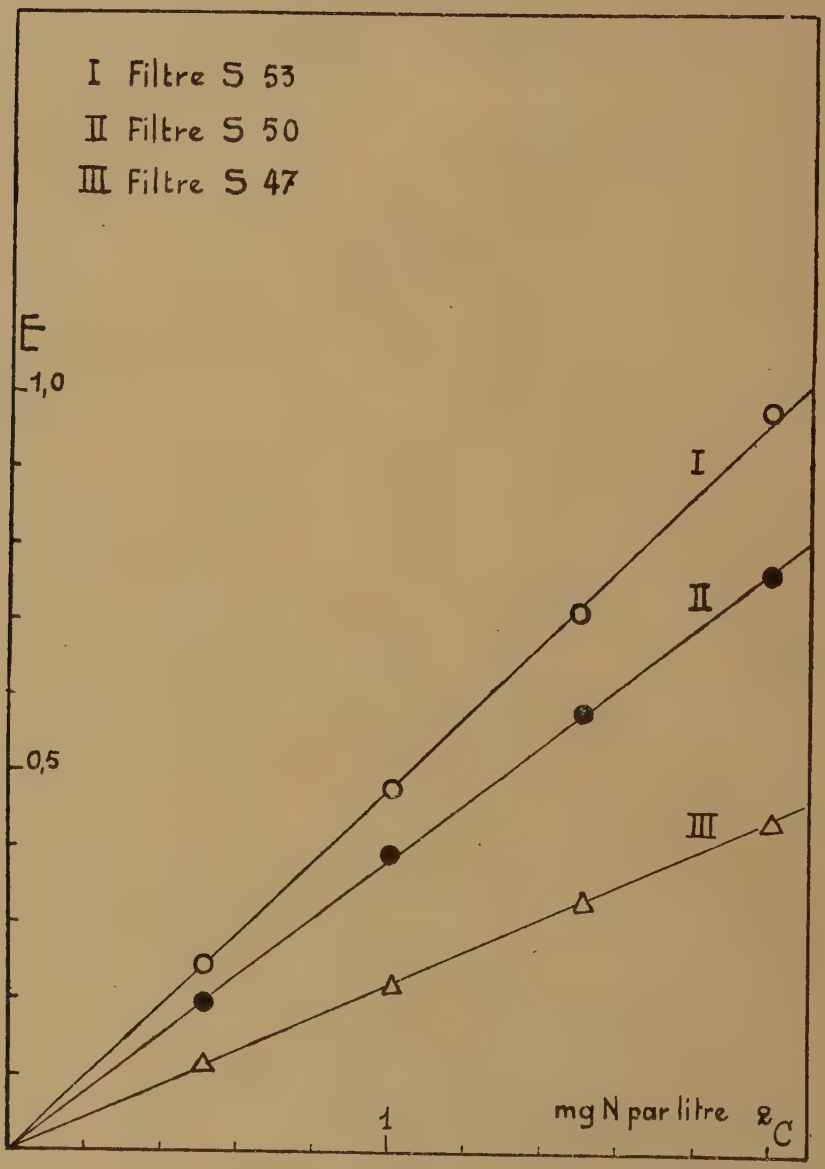


FIGURE 6. — Courbes spectrophotométriques (PULFRICH) de la réaction glyoxylique obtenue à partir de solutions connues d'acide allantoïque.

La concentration optimum de la solution à colorer se trouve aux alentours de 0,6 mg. N. On tâche donc à l'obtenir chaque fois que des dilutions appropriées le permettent. Cela n'est jamais le cas, bien entendu, des urines normales, comme des urines émises à la suite d'une injection d'allantoïne ou d'acide urique, où l'on recherche une quantité d'acide allantoïque toujours infime. On a alors tout avantage à multiplier l'extinction en multipliant l'épaisseur des cuves ; mais comme un volume supérieur de solution colorée devient nécessaire, on est obligé de faire la réaction sur un volume plus grand, ce qui a pour conséquence une durée de passage dans le bain d'eau bouillant supérieure à 2 minutes et l'emploi de tubes à essai plus longs et plus larges, pour éviter des erreurs par évaporation.

Dans l'expérience du 27 juin (voir tableau XVIII, chapitre III, section II ; injection d'acide allantoïque), l'acide allantoïque urinaire a été déterminé de deux manières. On a fait, d'une part, un dosage direct, au Pulfrich ; d'autre part, un dosage indirect, par différence entre l'urée présente dans l'urine après une hydrolyse acide de 30 minutes, en milieu n/15 environ et l'urée préexistant à cette hydrolyse. L'accord est satisfaisant.

§ 2. — **Application des méthodes de dosage choisies.**

A. — *Aux ingesta.*

Ils ne nous ont préoccupée que lors de l'étude de la synthèse purique ou créatinique aux dépens des albumines tissulaires et exogènes (section II), pour établir le bilan azoté chez le rat et mesurer la rétention azotée chez le porcelet.

L'azote ingéré par le porcelet était déterminé chaque jour sur une partie aliquote de la bouillie ; il n'y avait pas lieu de doser un azote de la ration refusée, le porcelet a toujours pris toute la ration mise à sa disposition.

L'azote apporté par les impuretés de la fécule de pomme de terre et, donc, offert au rat soumis au régime glucidique, était ainsi déterminé : on mesurait chaque jour un volume de bouillie égal au 1/5 de celui offert au rat et le plaçait toujours dans un même récipient contenant de l'acide sulfurique. A la mort de l'animal, une seule analyse donnait l'azote offert durant tout le jeûne protéique. Quant à l'azote refusé, il nous suffisait de collecter dans l'acide sulfurique tous les restes de bouillie laissés chaque jour pour faire, en fin d'expérience, une analyse sur l'ensemble.

B. — *Aux excreta.*

a) *N fécal.* — C'est encore dans les expériences relatives aux mêmes questions que nous avons eu besoin de le connaître.

Nous l'avons déterminé quotidiennement, sur les fèces du porcelet, après homogénéisation par une hydrolyse sulfurique et par dosage sur une partie aliquote.

Quant au rat, ses matières fécales étaient recueillies durant toute l'expérience ou la période, rassemblées et conservées dans l'acide sulfurique concentré, et subissaient finalement une hydrolyse en milieu sulfurique à environ 10 p. 100. L'azote était dosé sur une partie aliquote de l'hydrolysat homogénéisé.

b) *Les composés azotés de l'urine.* — Telles que nous les avons mises en œuvre, avec les moyens à notre disposition dans les diverses circonstances, les méthodes de dosage choisies nous permettaient de déterminer, à 1 ou 2 p. 100 près selon les cas, des quantités d'azote qui, comptées pour la prise d'urine initiale, étaient de l'ordre de :

N total ou ammoniacal : 1 mg.
N uréique : 1 mg. (uréase) ou 2 mg. (gravimétrie).
N créatinique : 0,1 à 0,3 mg.
N allantoïne : 2 mg. (gravimétrie), ou 1 mg. (volumétrie) ou 0,05 mg. (colorimétrie ou stuphophotométrie).
N aminé : 2 mg.
N corps puriques : 1 mg.

Ces quantités s'augmentent quand, ayant employé le cyanure de mercure comme antiseptique, on est obligé d'éliminer le métal qui empoisonnerait les diastases du soja, et s'augmentent surtout si l'on a fait choix des méthodes de dosage gravimétriques de l'allantoïne et de l'urée.

L'abondance et la richesse de l'urine en chacun des composés azotés cherchés font qu'aucune difficulté ne s'opposait, *a priori*, à une analyse quotidienne chez le porcelet.

De même, il nous était facile de suivre l'excrétion horaire du lapin, parce que nous ne recherchions, dans une urine chloroformée, à côté de N total et de N urée, que l'azote des uréides glyoxyliques et des composés créatiniques, et cela en recourant à de micro- ou à de semimicrométhodes.

Il n'en était plus de même en ce qui regardait la détermination de tous les composés azotés urinaires chez un animal aussi petit que le rat, et de plus, soumis presque toujours à un régime pratiquement dépourvu d'azote ; détermination que, à notre connaissance, personne n'a faite avant nous de manière com-

plète et, sinon quotidiennement, du moins pour de très courtes périodes.

Nous donnons ci-dessous la composition moyenne de l'urine émise dans une même journée par quinze rats, pesant 140 à 150 g., et parvenus au 7e jour du jeûne protéique.

Urine recueillie sous chloroforme et toluène.
Volume total de l'urine mise en analyse : 900 cm³.
Résultats calculés pour un jour moyen (60 cm³, exprimés en mg N).

	Prise d'essai initiale (cm³	N en jeu en fin d'analyse (mg.)	N des 24 heures (mg)
	—	—	—
N total	2	2,05	61,50
	10	3,08	61,68
N NH_3	5	0,495	5,94
	10	0,98	5,88
N (NH_3 + urée)	5	8,43	40,50
	5	8,45	40,66
N allantoïne	20 (gravimétrie)	0,615	7,38
	5 (uréase)	0,49	7,47
	2 (Pulfrich)	0,00124	7,44
N corps puriques	100	1,16	0,696
	200	2,35	0,705
N α-aminé total	50	0,45	1,69
	200	5,86	1,72
N créatinique	2 (Pulfrich)	0,086	2,58
	2 (—)	0,085	2,55
N indéterminé (valeurs extrêmes)		8,3 - 8,8 soit 13 à 14 p. 100 N total	

Si l'on compare l'excrétion quotidienne de chaque forme azotée urinaire avec les quantités d'azote sur lesquelles doivent porter les dosages, on voit que deux déterminations réclament des quantités relativement grandes d'urine : une récolte de 24 heures ne peut suffire que chez un animal déjà très gros pour doser l'azote des corps puriques, une forte fraction en est nécessaire pour rechercher la valeur de l'azote α-aminé total.

C'est pourquoi nous avons fréquemment rassemblé, soit les urines de plusieurs jours pour n'effectuer sur leur mélange qu'une seule analyse, soit des parties aliquotes de récoltes successives, afin de faire le dosage quotidien, ou semi-quotidien, de certaines formes azotées (N total, N NH_3, N urée, N allantoïque et N créatinique) et seulement un dosage par période de 4, 6 et même 8 jours pour N des corps puriques et N aminé.

Les urines étaient conservées à la glacière, en présence de cyanure de mercure. Il nous faut montrer que chacun des matériaux

azotés de l'urine nous intéressant, est parfaitement et longuement protégé par le froid et le cyanure. Mais cela nous amène à parler tout d'abord de la complication qu'introduit le cyanure de mercure dans l'exécution des dosages qui font jouer un rôle aux diastases du soja, c'est-à-dire comment nous éliminions le mercure sans perdre ni urée, ni l'un ou l'autre des uréides glyoxyliques.

Les quantités de cyanure de mercure utilisées pour la conservation de l'urine sont faibles (5 cm³ d'une solution à 2 p. 1000 par litre d'urine prête à l'analyse) ; le barbotage d'H_2S fait brunir l'urine mais la précipitation du sulfure ne se fait pas. Nous ajoutions donc, au sein de l'urine destinée aux dosages intéressés, quelques cristaux d'acétate de plomb ou une toute petite pincée de sulfate de mercure, dont la présence amenait une précipitation franche. Un bref courant d'air permet d'éliminer l'excès d'H_2S, puis l'urine est filtrée. Elle est alors légèrement acide du fait de l'apparition d'un peu d'acide acétique ou sulfurique ; cela importe peu pour la détermination de l'allantoïne ou de la somme (acide urique + allantoïne) puisque l'on ajoutera du sesquicarbonate d'ammonium ; mais il est nécessaire de revenir à la neutralité si l'on veut doser l'urée : nous le faisions en ajoutant un léger excès de CO_3Ca en poudre.

La détermination de l'azote total reste correcte quand elle est faite sur l'urine additionnée de cyanure, celle de l'urée et des uréides glyoxyliques quand elle est faite sur l'urine débarrassée des métaux lourds ; les résultats suivants en témoignent : (mg. N/100 cm³).

	N total			N NH_3		N urée		N (acide urique + allantoïne)	N allantoïne
	I	II	III	I	III	II	III		
Urine originelle.	111	185	266	5,4	12,6	139,0	193,4	4,05	3,90
Urine cyanurée.	112	185	265	—	—	—	—	—	—
Urine traitée....	—	—	—	5,3	12,5	138,2	194,5	4,10	3,90

Il suffit maintenant de donner encore quelques chiffres pour expliquer et justifier notre choix du cyanure de mercure comme antiseptique urinaire. Il s'impose surtout lorsque l'on a dessein de doser l'azote ammoniacal non seulement dans une urine que l'on devra conserver quelque temps, mais encore dans toute urine que l'on récolte de 24 en 24 heures, donc après un séjour variable à la température de la salle où vit l'animal.

Nombre de jours écoulés depuis le jour de la récolte ou depuis la miction		mg. N pour 100 cm³ urine (conservée, en général, *à la glacière*)					
		Chloroforme + Toluène			Cyanure de mercure		
		N total	N NH_3	N urée	N total	N NH_3	N urée
		—	—	—	—	—	—
0	(Rat)....	—	6,90	—	—	—	—
5		—	8,00	—	—	6,90	—
0	(Homme)	266	12,6	193,4	265	12,6	194,5
7		264	12,8	—	267	12,5	195,4

		N créatinine	N créatinique total	N créatine	N créatinine	N créatinique total	N créatine
		—	—	—	—	—	—
0	(Rat)....	2,05	—	—	2,05	—	—
1		1,98	—	—	2,02	—	—
2		1,98	—	—	2,05	—	—
3		2,05	—	—	2,00	—	—
4		2,00	—	—	2,00	—	—
0	(Homme)	1,95	2,65	0,75	1,95	2,60	0,65
4		1,95	—	—	1,95	—	—
1		2,00	2,60	0,60	1,97	2,60	0,75

		N (acide urique + allantoïne)		N (acide urique + allantoïne)	
		—		—	
0	(Rat)....	16,9		16,8	
8		16,8		16,8	

		N des corps puriques		N des corps puriques	
			urine conservée au laboratoire, en milieu sulfurique 2 p 100	urine conservée à la glacière	urine conservée au laboratoire
			—	—	—
0	(Homme)	7,25	—	—	—
8		—	7,35	7,15	7,05

Enfin, comme l'urine destinée au dosage de l'azote aminé devait subir une puissante hydrolyse acide, on la conservait en milieu sulfurique. Ajoutons encore que les observations faites ci-dessus l'étaient, toutes, sur des urines de pH 6,8 à 7,2, comme c'est le cas des urines de rats soumis au jeûne protéique.

C. — *Aux organismes totaux.*

Il nous était indifférent (Section III) de distinguer entre les diverses purines, entre créatinine et créatine, comme de connaître la part qui, de ces corps, revient aux différents organes ; mais il

nous importait d'être assurée contre toute perte de substance et de faire porter les dosages sur un matériel homogène. Aussi, avons-nous pu rejeter les broyages multiples et leur préférer la liquéfaction des organismes par une hydrolyse acide, convenablement conduite, qui, de par la nature des déterminations à effectuer, amorçât celles-ci tout naturellement.

a) *Liquéfaction et hydrolyse des organismes.* — Parce que la récolte des excreta des animaux soumis à l'inanition commençait après un jeûne de 12 heures, les animaux choisis pour être analysés au titre de témoins étaient sacrifiés après un jeûne d'égale durée.

L'animal est tenu au-dessus d'un plateau taré, il est tué par un écrasement brusque de la tête entre les mors d'une forte pince, puis pesé avec le plateau. On ouvre le cadavre, développe et enlève l'appareil digestif pour le vider et le laver ; on vide aussi la vessie. Le corps tout entier, y compris l'appareil digestif, est alors finement divisé en morceaux que l'on jette dans un ballon pyrex à fond rond, de contenance appropriée à la taille du sujet dépecé et où un certain volume d'acide sulfurique à 3 p. 100 (3 cm^3 SO_4H_2 66° B par 100 cm^3) a été préalablement mesuré ; une nouvelle quantité d'acide dilué sert au rinçage du plateau ; un volume (cm^3) d'acide dilué égal à dix fois la masse (g) de l'animal sacrifié est ainsi finalement employé.

Après huit heures trente à neuf heures d'ébullition au réfrigérant à reflux, on obtient un liquide troublé par de volumineux flocons. Abandonné, ce liquide se sépare en plusieurs couches : le ballon finit par contenir surtout un liquide parfaitement limpide, brun-rouge, au-dessus duquel s'étale une lame graisseuse, assez épaisse si l'on a eu affaire à des rats normalement nourris, à peine formée ou inexistante si les rats ont supporté une longue période d'inanition totale ou protéique, tandis que les flocons se sont rassemblés pour constituer la couche inférieure.

On a intérêt à séparer la graisse. On siphonait la presque totalité du liquide limpide et la recueillait dans un ballon jaugé. La couche graisseuse et les couches sousjacentes, respectées par le siphonage, étaient filtrées à chaud ; le résidu était repris par de l'eau acidulée bouillante (eau de rinçage du ballon où eut lieu l'hydrolyse) et laissé à déposer pour permettre la décantation de la couche graisseuse surnageante. L'opération était répétée plusieurs fois. Finalement, la graisse était mise en solution dans un volume donné d'alcool et le ballon jaugé, où sont allés tous les filtrats, était complété au trait de jauge.

b) *Dosages effectués.* — C'est à partir de ces produits de l'hydrolyse acide que nous effectuions les dosages. L'hydrolysat principal ayant été versé dans un grand récipient sec, où il est constamment agité par un courant d'air, nous en mesurions — à la pipette ou en emplissant un ballon jaugé par siphonage — certaines quantités que nous tenions pour être de véritables parties aliquotes et auxquelles nous faisions subir : soit la minéralisation en vue de déterminer N total, soit la série des opérations constituant le dosage de N purique ou, après une hydrolyse complémentaire à l'autoclave, celle des opérations qui constituent le dosage de l'azote créatinique total.

α) *Dosage de N total.* — Il est fait, d'une part, dans une partie aliquote de la solution des matières grasses, après évaporation de l'alcool à basse température, d'autre part, dans une partie aliquote de l'hydrolysat principal.

β) *Dosage de N purique.* — On applique la méthode de Krüger et Schmid, dont Schaeffer et Le Breton ont fait une étude critique, à des quantités d'hydrolysat principal, filtrées, et correspondant à une quinzaine de grammes de rat frais.

γ) *Dosage de N créatinique total.* — Le dosage est effectué sur des quantités d'hydrolysat correspondant à 1 g. environ de rat frais, il est conduit de manière assez semblable à celle décrite par Rose, Helmer et Chanutin [5]. On mesure la quantité voulue d'hydrolysat dans un erlenmeyer de 50 cm³ en pyrex ; on passe à l'autoclave à 130°-135° pendant 45 minutes, afin d'achever la libération de la créatine tissulaire et d'en consommer la conversion en créatinine. On transvase dans un ballon de 100, ajoute 40-50 cm³ d'eau, de la soude 2 n jusqu'au virage du papier congo (légèrement acide). On ajoute alors 5 cm³ SO_4H_2 2/3 n et 5 cm³ de tungstate de soude (Na_2 Tu O_4, 2 H_2O) à 10 p. 100 ; on complète et laisse reposer 5 minutes avant de filtrer. La détermination colorimétrique est faite sur le filtrat.

c) *Justification des opérations.* — La valeur des méthodes choisies a été discutées par d'autres ; nous devons seulement légitimer ici certaines opérations propres à notre manière de faire.

α) *Les prélèvements sont-ils faits sur un matériel réellement homogène ?* — Deux phases existent dans l'hydrolysat. Cela a peu d'importance pour la détermination de N purique parce que l'on ne dosera que les purines libérées et solubilisées. Mais pour le dosage de N total, pour celui de l'azote créatinique qui com-

porte un complément d'hydrolyse, il est indispensable de savoir si l'agitation maintenue pendant les opérations de prélèvement au sein du liquide, assure à celui-ci une homogénéité suffisante.

Or, on le verra plus loin, après neuf heures environ d'une hydrolyse sulfurique pratiquée comme nous l'avons dit, 96 p. 100 de l'azote total sont passés en solution. Il n'est donc pas étonnant que, l'agitation aidant, plusieurs déterminations faites sur un même hydrolysat ne se montrassent identiques. L'ensemble des résultats obtenus, qu'on trouvera à la section III (chap. II, tableaux I et II), montre cette quasi-identité, ou le très bon accord, de déterminations multiples concernant un même objet.

β) *L'hydrolyse acide est-elle bien réglée pour permettre la libération optima des purines ?* — Voulant déterminer l'azote purique contenu dans des embryons, Schaeffer et Le Breton ont fixé la concentration de l'acide sulfurique, agent d'hydrolyse, à 3 p. 100, la durée de l'hydrolyse à huit heures, et ce, après avoir vu que :

— la guanine, et plus encore l'acide urique, supportent sans décomposition une ébullition dans l'acide sulfurique à 3 p. 100, tandis que l'adénine atteint, dans les mêmes conditions, la limite de sa résistance.

— l'azote purique reste constant dans le filtrat d'un hydrolysat de 8 heures malgré une nouvelle hydrolyse ; il n'y a pas de purines libres dans le résidu laissé par une première hydrolyse de 8 heures et traité à nouveau à l'ébullition en milieu acide.

Les auteurs précités avaient affaire à des embryons ; nous, à des organismes de rats adultes, dont il n'était pas certain, *a priori*, qu'ils n'opposeraient pas une résistance plus grande à la libération des purines par l'hydrolyse acide. Nous avons donc suivi la marche de la solubilisation des organismes de rats entiers, de la libération et, le cas échéant, de la destruction des purines corporelles, sous l'influence de l'acide sulfurique, agissant à l'ébullition.

Expérience I.

Rat normal (267 g.) — dont l'intestin a été vidé et lavé —, coupé en morceaux de la grosseur d'une demi-noix au plus. Ebullition au réfrigérant à reflux, avec 2 litres d'acide sulfurique à 3 p. 100 (soit 7,5 fois seulement la masse du rat). Au bout de huit heures, répartition de l'hydrolysat total en lots sensiblement égaux (1100 mg. N total), que l'on soumet à une nouvelle

ébullition durant des temps variables. Chaque lot est alors filtré, le résidu en est lavé à fond par SO_4H_2 dilué bouillant, et l'on détermine : l'azote total du résidu, l'azote total et l'azote purique du filtrat et des eaux de lavage.

Expérience II.

Rat normal (216 g.). Traité comme le précédent, mais on emploie exactement 2,16 l. d'acide sulfurique à 3 p. 100. Lots de 485 mg. N. De plus, après filtration et lavage de son résidu solide, l'un des lots est ainsi traité : le résidu est repris par 50 cm³ SO_4H_2 3 p. 100, mis à bouillir au réfrigérant à reflux durant 4 heures ; on filtre, lave, réunit les filtrats et liquides de lavage à ceux recueillis précédemment et procède aux déterminations ci-dessus énumérées.

Durée de l'hydrolyse (h.)	N total solubilisé (mg.)	N total insolubilisé (mg.)	N total insolubilisé (en p. 100 N total)	N purique du filtrat (mg.)	N purique du filtrat (en p. 1000 N total)
		Expérience I			
8 h.	—	74,0	6,7	22,7	20,6
8 h. 30.	1038	62,4	5,7	23,2	21,1
10 h.	1050	51,0	4,6	24,1	21,8
10 h. 30.	1052	50,8	4,6	24,2	22,0
		Expérience II			
4 h. 30.			15,1	7,8	15,9
7 h.	L'azote total en		6,3	—	—
8 h.	réaction est, pour		4,5	10,5	21,6
9 h.	chaque lot de 485 mg.		4,2	10,6	21,8
10 h.			4,0	10,1	20,8
11 h.		—	—	8,9	18,3
12 h.		—	3,5	7,45	15,3
13 h.		—	—	6,2	12,8
ensemble du lot : 9 h. résidu, encore : 4 h.		—	—	10,5	21,6

La courbe (fig. 7) facilite la lecture de ces résultats. En corollaire de l'observation ci-dessus rapportée, sur la fragilité relative des amino- et oxypurines, on voit que la valeur trouvée à l'azote purique dans les filtrats d'hydrolyse, passe par un maximum, cependant que l'azote solubilisé continue à augmenter. Ce moment remarquable se situe entre 8 et 9 heures dans l'expérience I, vers 10 h.-10 h. 30 dans l'expérience II ; or, les deux expériences se distinguaient en ce que l'on n'a pas traité l'unité de poids de rats frais par une même quantité d'acide à 3 p. 100. Dans l'un et l'autre cas, l'azote total passé en solution égale en-

viron 96 p. 100 de l'azote total en réaction. Passé ce moment, si la libération des purines se poursuit, elle est tout au plus égale à la destruction qui se fait simultanément. C'est pourquoi nous avons adopté pour la liquéfaction et l'hydrolyse de nos animaux, les conditions déjà énoncées, à savoir :

— acide sulfurique à 3 p. 100 (en volume) dont en emploie un volume égal à dix fois la masse, fraîche, du sujet à analyser.

— ébullition au réfrigérant à reflux, durant 8 h. 30 à 9 heures.

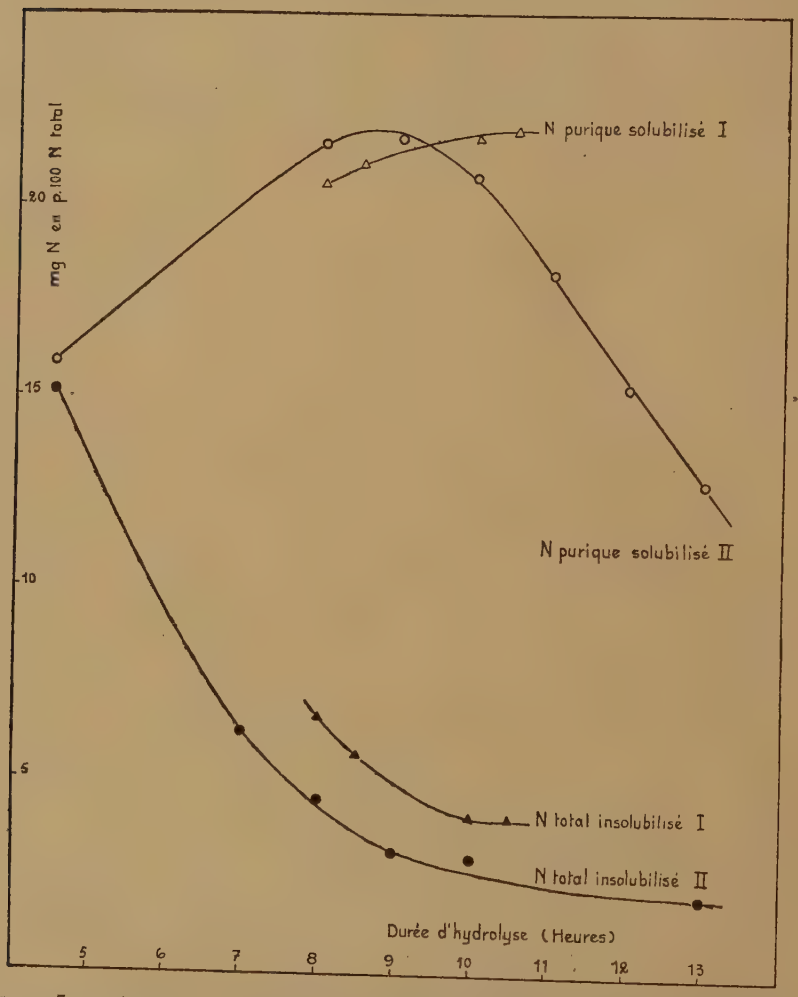


FIGURE 7. — Azote solubilisé et azote purique présents dans les hydrolysats sulfuriques obtenus à partir de rats entiers, au bout de durées d'hydrolyse variables.

γ) *La libération de la créatine tissulaire et sa conversion en créatinine sont-elles totales après l'hydrolyse acide ?* — Deux nombres disent pourquoi nous avons fait subir aux hydrolysats sulfuriques de 8 h. 30-9 h. un passage à l'autoclave :

	N créatinique total pour 100 g. rat frais
Hydrolysat de 9 heures	74
Même hydrolysat + 45m à 130°	80

BIBLIOGRAPHIE.

1. Boivin A. — Contribution à l'étude biochimique des corps puriques et pyrimidiques de l'organisme. 1931. Declume, Lons-le-Saunier.
2. Fosse R., Brunel A. et De Graeve P. — Analyse quantitative biochimique de l'allantoïne en présence de l'urée. *C. R. Ac. Sc.*, 1929, **188**, 1418.
3. Fosse R., Brunel A. et Thomas P. E. — Analyse quantitative de très petites quantités d'allantoïne à de très grandes dilutions. Application à l'urine humaine. *C. R. Ac. Sc.*, 1931, **193**, 7.
4. Krüger M. et Schmid J. — Zur Bestimmung der Harnsäure und Purinbasen in menschlichen Harn. *Z. f. physiol. Chem.*, 1905, **45**, 1-13.
5. Rose W. C., Helmer O. M., Chanutin A. — A modified method for the estimation of total creatinine in small amounts of tissues. *J. of biol. Chem.*, 1927, **75**, 543-548.

SECTION II.

Les produits excrémentitiels du catabolisme azoté et leur origine.

INTRODUCTION.

L'intérêt qui, de tout temps, s'est attaché à la connaissance de l'urine est aisément compréhensible. Par l'urine, l'organisme rejette ce qu'il ne sait plus utiliser ou modifier, ce dont il n'a pu consommer l'utilisation ou la transformation avant qu'il ne lui fût enlevé par la sélection rénale. Vestige d'une transformation incomplètement subie ou déchet véritable, un constituant trouvé dans l'urine doit pouvoir, par sa nature et son abondance, révéler quelque chose de son origine et de son histoire.

L'examen de l'excrétion urinaire conduit naturellement à la délimitation de différentes catégories de déchets azotés. Trois sont chimiquement homogènes : la première comprend les corps que leur banalité de constitution relie à l'azote α-aminé des acides aminés ; ce sont l'urée, l'ammoniac et cet azote α-aminé lui-même ; la deuxième renferme des substances — allantoïne, acide urique et bases puriques — que leur formule apparente aux purines ; la troisième enfin réunit la créatinine et la créatine. A côté d'elles, existe toujours une dernière catégorie, plus ou moins importante, dans laquelle entrent des composés mal ou pas connus, d'accès souvent difficile.

La connaissance de la distribution des constituants azotés d'une urine aux trois grands groupes de déchets chimiquement individualisés, donne-t-elle la mesure exacte de l'intensité du métabolisme des corps protidiques, puriques, créatiniques ? Il faudrait pour cela que l'identité chimique des déchets d'une même catégorie trouvât nécessairement sa raison d'être dans une identité d'origine, que l'azote des sommes [N urée + N α-aminé + N ammoniacal], [N allantoïne + N acide urique et bases puriques], [N créatinine + N créatine] comptât tout et rien que l'azote des substances protidiques, puriques, créatiniques ; que l'azote indéterminé fût constitué uniquement des déchets spécifiques d'autres substances.

On sait qu'il n'en est pas ainsi.

On sait que l'organisme attaque certaines molécules et les dénature complètement pour les rejeter sous une forme banale

où l'origine ne se reconnaît plus : l'azote pyrimidique, par exemple, ne se retrouve pas dans l'urine, parce qu'il est allé grossir le rejet uréique.

On pense que l'organisme ne se borne pas à modeler, par de légères retouches, les matériaux alimentaires à l'image des substances usées qu'ils devront remplacer, mais que, les ayant réduits en leurs éléments, il recompose une matière complexe qu'ensuite il dégrade donnant alors des déchets qui ne rappellent pas nécessairement, ou de très loin seulement, la matière originale ; ainsi conçoit-on, que l'azote protidique acquérant la forme purique ou la forme créatinique, l'organisme puisse rejeter plus de purines, plus de corps créatiniques que n'en peut expliquer l'usure, endogène ou exogène, d'un matériel purique ou créatinique simplement.

Mais si l'on a la certitude que des déchets de même origine ne sont pas contenus dans un seul et même groupe urinaire, que des déchets identiques n'ont pas forcément la même origine, on est bien éloigné de pouvoir détailler l'exacte signification d'un composé azoté urinaire, même de pouvoir placer face à tout corps attaquable par l'organisme, le déchet, ou plutôt, les divers déchets qu'il peut engendrer. Nous allons tenter de le montrer et dégager par là même l'utilité des recherches que nous avons entreprises.

Cette étude fait l'objet de quatre chapitres, groupés sous ce même titre : « Les produits excrémentitiels du catabolisme azoté et leur origine ».

La dépense minima endogène, atteinte quand tous les besoins sont couverts sans apport azoté, ne saurait être quelconque mais est l'interprète plus ou moins intelligible pour nous des processus intimes fondamentaux de l'organisme. Or, l'organisme survit longtemps à la carence protéique totale mais n'y réussit pas d'une manière immuable, ainsi que le dénonce l'évolution de l'intensité de sa dégradation azotée. Nous avons cherché à connaître, pour tout moment du jeûne protéique, la composition exacte de la perte azotée, afin de pouvoir discuter la valeur des renseignements qu'on en peut tirer, quant à la nature des substances combinées comme à celle des combustions. Et cela constitue le premier chapitre.

Un moyen simple pour étudier le métabolisme d'une substance est de l'ajouter à une alimentation étalon bien définie et d'enregistrer les variations corrélatives de l'excrétion urinaire. Le nombre des expériences ainsi conduites sur les acides aminés, les substances nucléiniques et puriques est très grand déjà ; nous en avons encore entrepris de semblables, mais en demandant à

un choix, que nous croyons meilleur, de l'alimentation de base, l'obtention de données plus précises. L'alimentation glucidique est une alimentation de base idéale, parce qu'elle permet de réduire la dépense à sa valeur minimum, qui est caractéristique, en même temps qu'elle lui donne une composition définie. Nous l'avons systématiquement adoptée. Nous avons utilisé aussi, à côté d'elle, une autre alimentation de base, chaque fois qu'il nous est apparu nécessaire de couvrir, outre les besoins énergétiques, minéraux et vitaminiques, le besoin azoté, et cela aussi exactement que possible. Et cela constitue les deuxième, troisième et quatrième chapitres.

Les expériences relatées dans ces quatre chapitres sont conduites de manière analogue, sinon identique, dont pour éviter des redites, nous donnons ici les traits essentiels.

Elles sont poursuivies sur des Rats : Rats adultes de 200 à 300 g., Rats en croissance pesant une centaine de grammes ou moins.

D'un bout à l'autre de l'expérience, les animaux soumis au jeûne protéique ininterrompu reçoivent notre bouillie maltée de fécule de pomme de terre et d'eau.

Quant aux animaux utilisés pour l'étude des acides aminés, des substances nucléiniques et puriques, ils commencent à prendre l'alimentation de base qui leur sera offerte durant toute l'expérience, plusieurs jours avant que toute récolte soit faite. C'est la même bouillie de fécule et d'eau que ci-dessus, ou une bouillie de fécule et de lait écrémé, selon que l'on cherche à couvrir les seuls besoins énergétiques ou, en même temps, le besoin azoté. Au cours de la période expérimentale, qu'encadrent deux périodes témoins, le corps étudié (produit Hoffman-La Roche) est soit simplement mêlé à cette bouillie, soit administré par injection intrapéritonéale.

α) *Ingestion.* — Notre but était de provoquer, par l'ingestion des divers acides aminés, des substances nucléiniques ou créatiniques, un rejet supplémentaire d'azote et de préciser quelles formes se le partagent, non point de connaître tout le sort de la substance incluse dans l'alimentation offerte ; nous ne nous sommes donc attaché à déterminer ni la valeur exacte de l'ingestion, ni celle de l'absorption. La quantité de bouillie quotidiennement offerte, toujours sensiblement la même, bien supérieure à celle réclamée pour la couverture des besoins énergétiques, n'est en aucun cas exactement définie ; les animaux se nourrissent librement et, toujours quand il s'agit de jeunes bêtes, souvent

quand il s'agit des Rats adultes, on retrouve les mangeoires proprement vidées.

Cette manière de procéder, qui consiste à laisser le Rat ingérer à son gré l'acide aminé mêlé à sa bouillie sans qu'une surveillance constante pût être exercée, n'est évidemment pas parfaite : l'animal peut entraîner à l'intérieur de sa cage de la bouillie alimentaire qui, dès lors, pourra passer dans l'urine. L'examen des cages, celui de l'urine recueillie, toujours propre et claire, ne dénonce nulle souillure appréciable, mais surtout l'analyse de l'urine témoigne que s'il y a eu souillure, elle a été bien minime ; l'extra azote aminé consécutif à l'ingestion des acides aminés est — aux exceptions près de la cystine et de l'histidine — toujours extrêmement faible, souvent nul ; l'excrétion des bases puriques n'est pas augmentée lors de l'ingestion des purines que l'organisme attaque et transforme.

β) *Injection intrapéritonéale.* — On a eu recours à l'injection dans le cas des substances nucléiniques et créatiniques chaque fois que l'on a craint qu'une intervention bactérienne intestinale vînt fausser les résultats.

Mais, reposant sur l'analyse d'urines de un ou plusieurs jours, toutes ces expériences ne peuvent dénoncer un rejet infime de corps instables dans l'urine qui attend d'être excrétée ou récoltée, l'existence de composés intermédiaires particulièrement fugaces. Des essais d'un type différent, faits sur le lapin, les complètent : la sécrétion rénale est alors forcée à être rapide, abandante et régulière ; ses produits, recueillis dans les uretères, sont déterminés d'heure en heure.

CHAPITRE I.

Les caractères du métabolisme azoté endogène spécifique.

§ 1. — Objet du travail.

L'organisme dont on a soin de couvrir tous les besoins, — énergie, substances minérales, vitamines —, hormis le besoin azoté, subit une perte inéluctable d'azote qui, si le jeûne protéique est poursuivi sans interruption, le conduit lentement et fatalement à la mort. Cette perte, au-delà d'un minimum que permettent d'obtenir certaines conditions maintenant bien connues, demeure irréductible. C'est la dépense azotée endogène spécifique minimum. Et parce qu'elle s'affirme nécessaire et irréductible, elle traduit l'existence d'un besoin azoté défini de l'organisme, elle pose le problème de l'origine et de la signification de l'azote perdu dans la carence protéique, de la nature des transformations intimes qui l'accompagnent.

Puisque, dans le jeûne protéique, ce besoin azoté qu'on ne satisfait point se manifeste par la perte azotée endogène minimum, on conçoit aisément que s'offre à nous un double reflet des opérations qui, dans l'organisme, l'ont créé. Car, d'une part, elles ont altéré l'organisme, qui ne reçoit pas d'azote pour compenser la perte qu'il supporte ; d'autre part, elles se sont déroulées en laissant des substances de déchets, qui seront rejetées, et qu'une filiation obligée rattache aux matières détruites ou remaniées.

Il semble donc que l'acquisition de renseignements sur le sens profond du besoin azoté endogène spécifique, se doive faire par

— l'étude des altérations subies par l'organisme du fait de l'inanition protéique ;

— le complément naturel de cette étude, à savoir celle, quantitative et qualitative, des substances excrémentitielles, dont la con-

naissance doit permettre de tenter la remontée aux corps dégradés, à l'intensité et à la nature des dégradations et des remaniements.

Ces deux modes d'investigation, qui devraient se compléter, se contrôler et se soutenir mutuellement, n'ont malheureusement jamais été conjugués. Mais ils ont été adoptés séparément, surtout : le premier, en ce qui concerne les seules protéines musculaires, par Cahn [5], dans le cas du jeûne, par Madame Roche [14], dans le cas du jeûne protéique ; le deuxième, en ce qui regarde la partie principale de la perte azotée, c'est-à-dire la perte par l'urine, par Terroine et ses collaborateurs [19 à 27].

Depuis de longues années, Terroine et ses collaborateurs s'efforcent de préciser le sens et les caractères de la dépense azotée.

Ils ont donné une signification à sa grandeur minimum, réussissant à classer les homéothermes par leur dépense azotée exactement comme ils se classent par leur métabolisme de base. Car la dépense azotée minima de l'adulte est rigoureusement proportionnelle à l'intensité minima de sa dépense d'énergie (Terroine et Mme Sorg-Matter [26]).

Ils ont montré qu'à ce niveau minimum, une répartition, fixe pour une même espèce homéotherme (Terroine, Champagne et Mourot [25]), donne à la dépense azotée spécifique une importance primordiale, en permettant de la différencier de toute dépense azotée contingente, qu'elle soit d'origine endogène ou exogène (Terroine et Boy [21] ; Boy [3]). Ils reconnaissent ainsi les propriétés suivantes aux deux types de dépenses azotée : l'excrétion uréique, de même que les coefficients d'oxydation protidique et purique, respectivement exprimés par les rapports :

$$\left(\frac{\text{N urée}}{\text{N urée} + \text{N NH}^2 + \text{N NH}^3} \times 100\right)$$

$$\left(\frac{\text{N allantoïne}}{\text{N allantoïne} + \text{N acide urique} + \text{N bases puriques}} \times 100\right)$$

sont toujours de beaucoup plus élevés dans les dépenses contingentes et tandis que ces différentes grandeurs varient avec l'espèce animale quand il s'agit de la dépense minima spécifique, elles tendent à s'identifier toutes dans les dépenses contingentes. C'est ainsi que, dans l'inanition protéique, la proportion de N uréique est de 40 à 50 p. 100 de N total chez le Rat et le Porc, de 70 p. 100 chez le Lapin et que, dans l'inanition totale ou lors d'une alimentation riche en protides, elle est identique pour ces trois espèces et atteint 87 p. 100 ; les coefficients d'oxydation protidi-

que et purique s'élèvent quand, au jeûne protéique, se substitue un régime riche en azote : chez le Porc, par exemple, ils passent respectivement de 74 à 96 et de 81 à 89.

Ces caractères de la dépense azotée minima spécifique valent pour la période qui inaugure réellement l'inanition protéique. Toujours retrouvés, ils sont donc bien établis. Mais si l'on compare la durée des expériences qui ont permis de les dégager - - dix à quinze jours - avec la durée de survie que l'on aurait observée en laissant l'inanition protéique poursuivre son cours, on la trouve, en somme, assez brève, car on maintient facilement des Rats en vie pendant trois mois par l'octroi d'une nourriture strictement hydrocarbonée.

Si dans les expériences de définition du métabolisme minimum spécifique, on avait poussé beaucoup plus longtemps l'interrogation, qu'aurait-on observé ? Avec la lente chute de poids, simplement une lente réduction, mais une immuable répartition de la dépense azotée ? - - Nous savons déjà qu'il n'en est point ainsi, et quant à la grandeur du rejet et — tout au moins pour une époque assez avancée du jeûne protéique —, quant à sa répartition.

Quant à la teneur du rejet global. Mme Roche [14] a observé que la perte azotée, rapportée aux unités de poids et de temps, évolue au cours du jeûne protéique et dessine une courbe qui permet de reconnaître l'existence de trois phases :

— la première phase, de chute rapide, recouvre les tout premiers jours. Elle n'est qu'une phase de transition.

— la deuxième, de chute très lente, à peine sensible au jour le jour, est longue puisque, chez le Rat, elle s'étend sur plusieurs semaines. Elle constitue la période d'état.

— la dernière, d'ascension brusque, de durée inégale, — jours à semaines —, est bornée par la mort. C'est la période prémortelle.

Quant à la répartition de la dépense azotée minimum spécifique. Nulle étude, semblable à celle de Mlle Boy [3] sur l'inanition totale, n'a fixé d'un bout à l'autre de l'inanition protéique, les traits de la dépense azotée minimum spécifique. Mais il existe des essais qui, pour n'avoir pas embrassé toute la durée du jeûne azoté, n'en ont pas moins été poussés jusqu'à une époque avancée de la période d'état, beaucoup plus avancée que celle à laquelle se clôturent habituellement les tentatives de caractérisation du métabolisme endogène minimum. Ce sont tout d'abord

celui de Smith [16], celui de Deuel, Sandiford, Sandiford et Boothby [7] : poursuivis sur l'Homme, ces deux essais montrent une nette évolution dans la façon dont les divers déchets azotés se partagent la dépense. Tandis que celle-ci diminue lentement, les proportions relatives de ses composants se modifient : en valeur absolue, créatinine, acide urique, azote aminé, restent, la première imperturbable, les autres très sensiblement constants, et ce faisant, tous trois prennent dans la dépense une part grandissante. Tout autre est l'allure de l'excrétion uréique qui, de jour en pour, perd d'importance, arrivant certaine fois dans l'expérience de Smith [16], à ne plus compter que pour 17 p. 100 dans le rejet azoté total.

L'existence de trois phases dans le jeûne protéique, la certitude d'une évolution — au moins au cours de la période d'état — dans la répartition de la dépense azotée minimum spécifique ; enfin, ce que nous savons du sort des albumines tissulaires, posent des problèmes d'ordres divers.

⁂

Soumis à l'inanition protéique, l'organisme est évidemment contraint, pour satisfaire ses exigences azotées, de faire appel à ses albumines propres. La question est de préciser le lieu et le mode de l'attaque.

On peut concevoir que l'édifice moléculaire est entièrement démoli, tous les matériaux simultanément mis en liberté ; en conséquence, les albumines tissulaires ne sauraient présenter de modifications qualitatives dans leur composition, et la perte azotée, sous la réserve essentielle que l'organisme ne modifie ni la nature, ni le degré des transformations qu'il opère, doit se répartir toujours identiquement entre ses différents composants.

A cette manière de voir, conforme à l'idée classique d'une constitution fixe de l'albumine, il s'en oppose une autre qui ne demande pas aux protéines de l'organisme de garder une aussi rigoureuse immuabilité de composition. Et divers faits semblent devoir lui faire donner créance.

Constituée par un noyau central autour duquel se grouperaient des chaînes latérales, la molécule ne s'effondrerait pas, elle s'effriterait. Certains acides aminés seraient capables de se détacher de préférence aux autres, ainsi qu'en témoigne la comparaison faite par Mme Roche [14] entre la répartition des acides aminés constituant la protéine musculaire de Rats morts d'inanition protéique et la répartition de ceux qui forment la protéine mus-

culaire des Rats normaux. La lysine, en particulier, subirait un tel sort ; affirmation étayée par une constatation si nette que, bien que faite grâce à une technique au principe imparfait, elle apparaît difficilement réfutable : car l'appauvrissement en lysine de l'albumine musculaire, provoqué chez le Rat par le jeûne protéique, amène le taux de cet acide diaminé à la moitié de sa valeur normale. La lysine, ainsi, offre un exemple frappant d'acide aminé capable de se détacher de la molécule protéique sans en modifier gravement les propriétés physico-chimiques essentielles. A la même manière de voir nous ramène l'étude de Terroine et Razafimahery sur le métabolisme du soufre dans l'inanition [27]. Comparant les excrétions azotée et sulfurée d'un Lapin soumis à l'inanition totale jusqu'à la mort, ces auteurs les voient évoluer indépendamment l'une de l'autre. La courbe que suit le rapport N/S, des pertes azotées aux pertes sulfurées, implique l'idée d'une libération progressive des composés du soufre ; alors que le jeûne total vient de succéder au jeûne protéique, la courbe du rapport N/S s'élève et retombe en un clocher aigu ; puis, redescendue à un niveau voisin du primitif, elle s'abaisse, lentement d'abord, rapidement tout à coup, dans la période prémortelle. C'est-à-dire que l'intensité de la perte sulfurée croît tout d'abord moins vite puis— augmentant ensuite avec une vitesse qui s'accélère en fin d'inanition — plus vite que celle de la perte azotée. Or, Mme Roche [14] n'a pu déceler de différences qualitatives entre l'albumine musculaire du Rat normal et celle du Rat mort d'inanition totale. A la lumière de l'étude ci-dessus invoquée du rapport N/S, cela peut s'expliquer de deux manières : ou bien le muscle, qui différerait en cela d'autres organes, subirait seul, dans le jeûne complet, une fonte véritable ; ou bien, les variations du rapport N/S ne parviendraient pas à retentir sur la composition de la protéine musculaire parce que les variations de l'intensité des pertes azotée et sulfurée ont joué pour laisser s'établir une compensation. Et dans ce dernier cas, une conséquence se dégage : c'est que, même dans l'inanition totale, la molécule protéique résiste d'abord à l'écroulement en laissant partir les acides aminés de recouvrement ; puis, atteinte dans sa charpente, se laisse aller à la dislocation ; ce que l'on peut résumer en disant qu'aux différents moments du jeûne, protéique ou total, l'organisme ne métabolise pas les mêmes acides aminés. Mais il importerait de savoir comment, dans le temps que se poursuit le jeûne, varie la nature des acides aminés séparés et métabolisés. Survient-il, par à-coups, à certaines époques, l'expulsion nouvelle ou brusquement augmentée d'un groupe-

ment, d'un acide aminé donnés, ce que révèleraient des changements subits dans l'analyse des protéines tissulaires ? Ou, au contraire, une même perte azotée provient-elle d'un arrachement d'intensité toujours égale des mêmes acides aminés, ce qui conduirait d'une manière continue à la composition finale des albumines de l'organisme, telle que l'a trouvée Mme Roche [14].

Mais si ces phénomènes de dislocation partielle se produisent réellement dans l'organisme, et selon qu'il s'y produisent suivant l'un ou l'autre mode, que nous en laissera, corrélativement, percevoir l'urine ?

On ne sait où situer dans le cours naturel du jeûne protéique, la fin donnée par Smith [16] à son expérience ; seule l'augmentation azotée eût pu préciser ce point, en signalant le commencement de la troisième phase. Dès lors, rien ne prouve que la transformation lente mais incontestable observée par Smith [16] était achevée, que la physionomie de la dépense azotée allait se figer pour offrir enfin le type caractéristique et définitif correspondant au fonctionnement minimum de l'organisme. Si, au contraire, les traits de la perte azotée doivent se modifier sans cesse, il faut se demander ce que cache une telle évolution.

Si, dans le jeûne protéique, le mode d'attaque de la substance vivante est la dislocation partielle, de même qu'il appauvrit ou enrichit les albumines tissulaires en certains acides aminés, de même et simultanément, il est susceptible d'enrichir ou d'appauvrir l'urine en certains corps, en ceux-là mêmes qu'engendrent les acides aminés détachés ou retenus. Ainsi, par exemple, la grandeur du rejet sulfuré urinaire est un interprète fidèle de l'intensité du métabolisme de la cystine ; ainsi, l'histidine et l'arginine, en disparaissant de l'organisme avec une vitesse inégale, pourront, dans la mesure où ils sont réellement générateurs de corps puriques ou créatiniques, provoquer des fluctuations dans l'excrétion de ces corps.

On peut donc espérer trouver, dans l'analyse de la perte azotée au cours du jeûne protéique, des arguments en faveur de l'une ou de l'autre des deux thèses de destruction des albumines de l'organisme, à savoir la dislocation en bloc ou la dislocation partielle.

***

De la comparaison entre les métabolismes contingents et le métabolisme minimum spécifique, une conclusion de fait, en apparence paradoxale, se dégage : l'intensité et le degré des oxydations sont choses qui vont de pair. La valeur des coefficients

d'oxydation protidique et purique, l'examen des déchets sulfurés montrent que l'organisme pousse ses oxydations d'autant moins loin qu'il a moins de matériaux à oxyder ; en particulier, quand au niveau de sa dépense minimum spécifique, il métabolise peu de protides, il ne leur fait subir qu'une oxydation ménagée. Cette conclusion, vraie pour une durée brève, au début de l'inanition protéique, le reste-t-elle ensuite : l'intensité du métabolisme azoté continuera-t-elle, tout au travers du jeûne protéique, à régler le degré des oxydations, qui se montrera de moins en moins poussé dans la période d'état pour se relever dans la période prémortelle ?

Certes, nous savons déjà que certains caractères reconnus propres à l'excrétion minimum spécifique s'accentuent à mesure que se poursuit le jeûne azoté : plus l'expérience faite par Smith [16] s'avance, plus la faiblesse de l'excrétion uréique est manifeste. Il est vraisemblable que s'il avait suivi la valeur du coefficient d'oxydation protidique, Smith]16[en eût noté corrélativement la chute progressive ; il reste néanmoins utile de s'en assurer ; de même qu'il est nécessaire de se renseigner à cet égard, sur la qualité des oxydations durant la période prémortelle, inexplorée par Smith.

⁂

Les causes mêmes de l'existence des trois phases distinguées dans le jeûne protéique ne sont pas dégagées. La première phase est de peu d'intérêt pour nous, car elle n'est que la période de transition entre l'alimentation mixte donnée antérieurement et l'alimentation purement hydrocarbonée ; elle n'a rien à voir avec le métabolisme endogène minimum spécifique proprement dit puisqu'elle est faite d'un reliquat de métabolisme contingent, de la dégradation des substances protéiques mises préalablement en réserve (Terroine et Boy [21]). Elle cède rapidement le pas à la deuxième phase, dont la marche n'est pas faite pour nous étonner grandement : il est naturel qu'avec la chute de poids, l'épuisement des réserves grasses, peut-être avec la diminution du capital de corps tels que la thyroxine (Deuel, Sandiford, Sandiford et Boothby [7 *bis*], la dépense azotée baisse de niveau. Mais si l'on s'explique aisément la succession de ces deux premières phases, il n'en est plus de même de l'entrée en scène de la troisième. Elle se déclanche brusquement et brusquement se terminera par la mort.

Après avoir subi une réduction progressive mais finalement d'importance considérable, la dépense azotée se relève tout à

coup, comme si pour satisfaire son besoin azoté, l'organisme avait soudain recours à de nouveaux procédés, rompait des liaisons jusque là respectées, libérait des acides aminés avec une intensité accrue, gaspillant peut-être ses protéines pour en libérer les acides aminés indispensables. Il y aurait alors, en somme, dysharmonie entre le besoin azoté et la dépense subie par l'organisme pour le satisfaire : il y aurait, simplement, dépense contingente. Or, de même qu'à la dépense minima spécifique, à toute dépense contingente correspond une composition bien définie de l'urine. On peut donc s'attendre à voir la courbe de l'intensité de la perte azotée modeler les traits de l'excrétion azotée, ceux de la dépense minima s'accusant au travers de la période d'état, ceux de la dépense contingente apparaissant avec l'azote prémortel. ; de façon plus précise, on verra peut-être en fin du jeûne la créatine s'accroître, l'urée revendiquer à nouveau une part importante de la perte azotée, tandis que la créatinine conservera toujours sa remarquable fixité. Et ainsi, si la limite entre la période d'état et la période prémortelle est réellement un moment critique de l'inanition protéique, le signal qu'un changement radical y survient dans le cours des opérations métaboliques, un bouleversement dans le régime d'excrétion établi peu à peu durant la période d'état devra nous l'indiquer.

La troisième période se termine par la mort. Quels signes ont annoncé cefte mort, quelles causes l'ont déterminée ?

L'approche de l'issue fatale nous est évidemment annoncée par l'augmentation de l'excrétion azotée puisque ce fait a conduit à reconnaître dans l'inanition protéique l'existence d'une période distincte, prémortelle. Mais la durée de cette période est très variable, pouvant dans certains cas, se compter en jours, dans d'autres cas, valoir jusqu'au tiers de la durée totale du jeûne protéique. Cet accroissement de la dépense azotée ne s'accompagne-t-il d'aucun autre phénomène caractéristique, de symptômes qui par leur apparition ou leur aggravation, nous avertiront, non de l'échéance plus ou moins lointaine de la mort, mais de son imminence ? et en trouverons-nous dans la répartition que présentera alors la perte azotée urinaire ?

Quelles causes déterminent immédiatement la mort ? Mme Roche [14] a vu les animaux soumis par elle au jeûne protéique prendre avec avidité, jusqu'à leur mort, une nourriture hydrocarbonée abondante, amplement suffisante pour la couverture des besoins énergétiques ; elle remarque que cette constatation met en défaut, au moins en ce qui regarde l'inanition protéique, l'hypothèse qui, basée sur l'existence chez les sujets morts d'inanition

totale d'un taux constant des graisses (Terroine [19]) voulait donner pour cause à la mort la déficience des potentiels énergétiques ternaires. A son tour, Mlle Valla [29] montre la trop grande simplicité de l'hypothèse émise par Terroine, en établissant que la réserve grasse est complètement épuisée, tout aussi bien lorsque la mort a été provoquée par le simple jeûne protéique que lorsqu'elle l'a été par l'inanition totale. Source abondante d'énergie potentielle, une nourriture strictement glucidique n'épargne pas les réserves grasses ; la consommation de ces dernières ne dépend donc pas de la grandeur du besoin d'énergie, mais doit être régie par le mécanisme général des oxydations cellulaires.

Quoiqu'il en soit, bien qu'un apport énergétique, suffisant dans des conditions de vie normale, lui soit offert, l'animal meurt ; de même si l'on se tourne du côté de l'azote, on voit l'organisme mourir alors qu'il en contient beaucoup encore. Pourquoi donc, malgré l'énergie potentielle contenue dans l'alimentation ingérée, cet azote devient-il inutilisable à l'organisme ?

L'albumine tissulaire est-elle lésée à mort par les emprunts que, d'après Mme Roche [14], elle aurait consentis, et est-elle trop altérée pour être réparée ? ou l'organisme ne sait-il plus réparer ? ou bien encore des composés toxiques intermédiaires apparaîtraient-ils qui ne seraient plus ou pas assez rapidement transformés ?

On rejoint ici l'explication proposée par Schulz [15], qui est celle d'une auto-intoxication. Auto-intoxication due, pour Caspari et Stilling [6] à une autolyse cellulaire, génératrice dans l'organisme de substances toxiques, principalement de peptones ; auto-intoxication qui pour Tigerstedt [28] attenterait gravement au pouvoir d'oxydation des cellules vis-à-vis des substances ternaires, grasses surtout.

L'excrétion urinaire sera-t-elle susceptible de garder des vestiges suggestifs des processus réels, l'analyse des seuls composés azotés urinaires nous en révèlera-t-elle qui nous dicteront notre attitude en face de ces différentes hypothèses ? Il ne nous semble pas que l'on puisse légitimement attendre des renseignements utiles, concernant une interdépendance étroite et nécessaire de la nature des substances comburées, de la seule étude de la perte azotée ; il faudrait lui adjoindre l'étude du quotient respiratoire, celle de la grandeur et de la répartition du rejet carboné. Mais par la connaissance de la répartition des composés urinaires, on doit pouvoir discuter les deux aspects de la thèse de l'intoxication, apprécier leur degré de vraisemblance. Car, si des pepto-

nes sont déversées dans l'organisme, y circulent incomplètement oxydées, elles donneront naissance, dans l'urine, soit à des peptides simples ou à des acides aminés, soit, après une désamination rénale plus ou moins complète de ces derniers, (KREBS [9] ; POLONOWSKI, BOULANGER, BIZARD [12]), à de l'ammoniac ; si le pouvoir oxydant des cellules est amoindri, les coefficients d'oxydation protidique et purique en seront les garants.

***

TERROINE et SORG-MATTER [26] ont montré que valeur minima de la dépense azotée et valeur minima de la dépense énergétique sont entre elles dans un rapport constant. Contestée par ASHWORTH et BRODY [2], cette loi a été soumise par SMUTS [17] à une nouvelle épreuve expérimentale.

Au contraire de TERROINE et SORG-MATTER [26], SMUTS [17] a cru devoir négliger l'azote fécal dont, dit-il, une mince part seulement est d'origine endogène, le reste étant sujet à variations parce que provenant de la nourriture et du travail digestif. Nous croyons cette manière de procéder injustifiée : d'une part, le travail digestif entre en compte dans la dépense d'énergie totale ; d'autre part, il est facile d'éliminer l'azote fécal exogène en substituant à la perte azotée totale la valeur du bilan azoté.

Cherchant donc seulement à établir le rapport qui existe entre la dépense azotée urinaire endogène et la dépense énergétique, toutes deux à leur minimum, SMUTS [17] trouve qu'à chaque calorie basale correspondent exactement 2 mg. d'azote ; compte aurait été tenu de l'azote fécal endogène cette valeur aurait été identique à celle donnée par TERROINE et SORG-MATTER [26] laquelle oscille autour de 2,3.

Mais SMUTS [17], comme ses prédécesseurs, a fait ses expériences au début de la période d'état, et l'on sait que, sans cesse, à mesure que s'avance le jeûne protéique, la dépense azotée minima varie en grandeur. Arguant alors de l'absence d'une valeur fixe de la dépense azotée et surtout du fait que, par kg.-heure, elle n'est pas régulièrement le plus faible pour les animaux les plus gros, Mme ROCHE [14] met en doute le droit d'appliquer, à l'intérieur d'une même espèce, la loi énoncée par TERROINE et SORG-MATTER [26]. Nous nous sommes alors demandé si, chaque fois que l'intensité de la dépense spécifique a tendance à s'élever, nous n'arriverions pas, par l'étude de la répartition de la perte azotée urinaire, à dépister des traces de dépense contingente, et à expliquer ainsi les aberrations signalées par Mme ROCHE [14].

⁂

Enfin, les raisons que l'on a de croire à l'essentielle mobilité de la répartition azotée urinaire au cours du jeûne protéique posent un problème d'ordre pratique mais de grande importance.

En effet, c'est à l'urine que sont principalement demandés les renseignements sur les diverses questions de métabolisme matériel. Soupçonne-t-on un corps d'être à l'origine plus ou moins immédiate de tels produits excrémentitiels ? Veut-on, comme nous le ferons plus loin, analyser les déchets des acides aminés, des substances puriques et créatiniques ? On comparera la nature et la quantité des constituants urinaires correspondant, d'une part, à l'administration du corps étudié, d'autre part, à un état de comparaison bien défini. Quand il s'agit de métabolisme azoté, la base idéale de référence est le régime d'excrétion urinaire du métabolisme endogène minimum (Terroine et Champagne [23] ; Terroine [19 *bis*]). Mais si ce régime ne reste pas immuable au cours de l'inanition protéique, est-on vraiment habilité à le choisir comme témoin ?

De manière très générale, l'expérience se déroule ainsi. Elle débute alors qu'on est, à coup sûr, entré dans la phase d'état, et comportera trois périodes : deux, de jeûne protéique strict, qui encadrent la période fondamentale, dans laquelle on ajoutera à l'alimentation glucidique le corps mis à l'étude. Elles fournissent évidemment la base de comparaison, attestant, la première qu'on avait su atteindre l'excrétion de niveau et de constitution propres à la dépense minima spécifique, l'autre que l'organisme a su la retrouver après l'intervention expérimentale ; elles doivent permettre d'induire quel aurait été le comportement de l'organisme, au cours de la période fondamentale, si l'on n'avait pas administré le corps étudié.

Or, comment savoir que l'on a bien le droit de procéder ainsi, maintenant que l'on est assuré de la succession de trois phases dans l'évolution de la dépense minima spécifique et de la physionomie mouvante de celle-ci ?

Divers cas peuvent, *a priori*, se présenter :

— la dépense azotée est sensiblement plus forte dans la troisième que dans la première période. L'expérience est criticable sinon à rejeter, car cela signifie, de ces deux choses l'une : ou qu'il y a eu effet de toxicité ou que l'expérience, dans sa partie fondamentale peut-être, dans sa dernière partie à coup sûr, a été poursuivie alors que la phase prémortelle était déjà amorcée.

la postpériode est, par la grandeur et la qualité du rejet azoté, une réplique exacte de la prépériode. En cette occurence, — et c'est celle qui se présente presque toujours chez l'animal d'assez forte taille qu'est le porcelet — on a tout naturellement une présomption quasi parfaite de ce qui se serait passé, avec un régime d'inanition protéique simple, dans le laps de temps qu'a duré la période fondamentale.

— la dernière période montre que, tandis que s'écoulait la période fondamentale, la dépense azotée a fortement diminué. Cela doit être le cas pour une expérience poursuivie sur le Rat ; car, pour être correcte, elle ne saurait empiéter sur la période prémortelle ; pour être suffisamment démonstrative, elle doit durer une quinzaine de jours, donc s'étendre longuement sur la période d'état, laissant ainsi s'affirmer une sensible diminution de la grandeur de la perte azotée. Pour la validité des conclusions, il importe alors de connaître les modalités suivant lesquelles s'est opérée cette réduction. Nous l'avons vu, les travaux de Smith [16], ceux de Deuel, Sandiford, Sandiford et Boothby [7] semblent bien montrer que cette réduction n'est pas simple et que la perte azotée spécifique ne se répartit pas de façon immuable entre ses divers composants ; si chacun d'eux voit son importance varier suivant une loi à lui propre, avec une vitesse que le temps modifie, il est indispensable de connaître cette loi, à tout instant cette vitesse, pour juger des effets de l'administration du corps étudié sur lui. Ce qui revient à dire qu'il faut établir en fonction du temps la courbe d'excrétion, non seulement de l'azote total, mais encore de chaque composé azoté urinaire.

*
**

Par l'exposé qui précède, on voit qu'il y aurait intérêt, pour ne parler que du jeûne protéique, à reprendre l'étude faite par Mme Roche ; celles de Terroine, de Smith, de Deuel, Sandiford, Sandiford et Boothby, mais en leur donnant un champ plus vaste.

D'une part, l'analyse ne serait pas limitée aux seules protéines du muscle car rien, a priori, ne permet d'affirmer qu'il en est de même pour elles et pour les protéines des autres tissus ; de plus, il ne faudrait pas se borner, chez le sujet mort, à la recherche de la résultante des variations de composition apportées par l'inanition, azotée ou complète, mais tâcher au contraire, à suivre le mouvement de ces variations, en jalonnant l'étude de l'inanition par des analyses faites sur des sujets sacrifiés après un jeûne de durée croissante.

D'autre part, il conviendrait de faire pour l'inanition protéique, une étude parallèle à celles faites par Mlle Boy [3] quant à l'azote, par Terroine et Razafimahery [27] quant au soufre, pour l'inanition totale, c'est-à-dire, déterminer la répartition des dépenses faites par l'organisme au cours du jeûne protéique poursuivi jusqu'à la mort.

Nous n'avons entrepris ni l'analyse des albumines tissulaires, ni celle des pertes sulfurées ; nous nous sommes simplement attaché à celle du rejet azoté urinaire, du début à la fin de l'inanition protéique.

En résumé, nous nous sommes donné pour but de :

Rechercher, par une étude suivie de l'excrétion azotée totale et de la répartition de l'azote urinaire déterminées chez des Rats adultes par une carence protéique le plus parfaite possible, grâce à un régime dépourvu d'azote, en quantité et qualité tel, qu'il amène l'organisme au niveau de sa dépense spécifique et qui, imposé sans interruption jusqu'à ce que la mort en résulte, divise le jeûne protéique en trois phases bien distinctes, dénoncées par la courbe d'intensité de la dépense azotée :

— si la prolongation du jeûne protéique laisse à la perte azotée, malgré les variations d'intensité qu'elle lui imprime, une physionomie immuable, identique à celle qui se présente dès que les effets du régime antérieur au régime glucidique sont évanouis ; si, au contraire, la répartition de l'azote urinaire ne cesse de se modifier au travers du jeûne protéique ;

— s'il existe, allant de pair avec l'évolution de la composition de la perte azotée urinaire, des modifications de la valeur des coefficients d'oxydation protidique et d'oxydation purique, qui confirmeront ou infirmeront la thèse que l'intensité des oxydations en commande toujours seule le degré ;

— si, par des variations dans la grandeur du rejet des composés urinaires, l'apparition de substances nouvelles ou la disparition de certaines autres, une telle évolution de la perte azotée, pourra nous renseigner utilement sur le mode d'attaque des albumines tissulaires dans l'inanition protéique, nous livrera des arguments en faveur soit de la dislocation globale, soit de la dislocation partielle ;

— si, avec le début de la période prémortelle, coïncide un changement net de la répartition urinaire, attestant que des modifications sont survenues dans la nature ou l'importance des opération du métabolisme azoté ;

— si, dans la somme « N urée + N de NH^3 + N aminé », la proportion relative de l'urée diminue et celle de l'azote aminé,

peut être aussi de l'ammoniaque, augmente pendant le cours de l'inanition protéique, et surtout dans la phase prémortelle, au moment de la montée de l'excrétion azotée, ce qui tendrait à indiquer l'existence d'une formation accrue de produits incomplètement dégradés : peptides de masses moléculaires variées et acides aminés ;

— si les traits que confère à la répartition urinaire la période terminale du jeûne protéique deviennent plus aigus ou s'allient de nouveaux symptômes, pour constituer des indices certains et précis d'une mort imminente ;

— s'il y a abaissement des coefficients d'oxydation protidique et purique lors de l'augmentation d'excrétion azotée qui marque la période terminale du jeûne protéique et malgré elle, traduisant une diminution générale du pouvoir oxydant des cellules ;

— si, malgré la nature du régime offert, la dépense spécifique n'étant pas réellement à son niveau minimum, la répartition de la perte azotée urinaire sera capable de le signaler ; ce faisant, de permettre de ne pas restreindre la portée de la loi de Terroine *et* Sorg-Matter *parce que des aberrations peuvent se rencontrer, principalement à l'intérieur d'une même espèce, dans le classement des homéothermes ;*

— si l'existence des grandes variations d'intensité et de composition supportées par la dépense azotée du fait du jeûne protéique ne condamne pas la comparaison de l'excrétion que provoque une intervention expérimentale donnée avec l'excrétion propre au métabolisme minimum spécifique, ces deux excrétions étant déterminées pour des périodes assez longues.

§ 2. — **Résultats expérimentaux.**

L'urine a été récoltée, mais non analysée, chaque matin : préservées par le froid et le cyanure mercurique, les urines de plusieurs jours ont été mêlées pour une analyse unique. Les nombres qui figurent dans les tableaux I à VI sont les valeurs quotidiennes moyennes prises par l'excrétion de chaque composé urinaire durant les jours dont les récoltes ont été réunies. Les tableaux VII à XII donnent l'*intensité* moyenne de la dépense azotée (azote total rejeté par kg.-24 heures), sa *répartition* moyenne (taux des différentes formes d'azote par rapport à l'azote total.

Aux résultats enregistrés dans le cas du jeûne protéique, nous en avons ajoutés qui sont relatifs à l'inanition totale (tableaux VI et XII), afin qu'on pût, au besoin, comparer inanition protéique et inanition totale.

TABLEAU I.

Rat n° I (16-IV-26-V 1934). — Excrétion azotée urinaire quotidienne moyenne au cours du jeûne protéique.

Récoltes des jours					Poids de l'animal					N urinaire total	N NH_3	N aminé	N urée	N créatinine	N créatine	N allantoïne	N acide urique + bases puriques	N non caractérisé
				0					370									
			1	2				370	365	—	—	—	—	—	—	10,8	1,16	—
3	4	5	6	7	360	357	328	315	312	—	—	—	—	—	—	10,0	1,23	—
	8	9	10	11		—	315	—	312	64,5	4,0	3,25	35,2	5,35	1,0	9,1	0,76	5,8
	12	13	14	15		—	299	291	292	67,0	3,6	2,60	36,0	5,80	1,40	8,4	0,50	8,7
	16	17	18	19		—	274	—	268	72,7	1,8	2,25	41,5	5,55	2,40	8,9	0,48	9,8
	20	21	22	23		—	265	—	255	85,0	5,3	—	48,2	4,65	2,40	9,3	0,65	—
	24	25	26	27		250	—	245	245	79,7	4,9	4,25	42,0	3,95	1,52	11,2	—	11,9
	29	29	30	31		—	242	—	230	75,8	4,4	3,87	44,5	5,15	2,60	11,1	0,77	4,0
32	33	34	35	36		—	—	—	215	81,8	3,2	1,97	48,8	3,06	3,08	7,6	0,23	13,0
				37					212	70,0	10,6		37,0	3,45	1,25	6,75		

TABLEAU II.

Rat N° II (15-I-26 III 1934). — Excrétion azotée urinaire quotidienne moyenne au cours du jeûne protéique.

Récoltes faites les jours :				Poids de l'animal				N urinaire total	N NH^3	N aminé	N urée	N créatinine	N créatine	N allantoïne	N acide urique + bases puriques	N non caractérisé
			0				307									
		1	2			285	296	252	9,35	10,0	200	5,29	1,66	9,25		15,6
		3	4			293	293	69,5	7,80	6,40	35,0	4,85	0,15	5,25	0,86	9,2
	5	6	7		285	280	276	61,3	5,43	4,60	31,1	4,66	0	5,43		9,2
	8	9	10		273	273	265	54,3	7,66	6,53	26,1	4,80	0.26	4,00		4,3
11	12	13	14	265	267	262	260	50,0	4,40	5,95	28,6	3,60	1,70	3,00	0,69	2,1
15	16	17	18	259	253	254	247	54,5	4,90	4,65	23,2	3,87	1,27	7,20		8,2
19	20	21	22	248	250	248	247	50,5	4,52	3,72	22,2	4,07	1,52	4,40	1,22	8,8
23	24	25	26	240	239	240	239	51.5	2,90	4,60	22,4	3,50	0,50	4,50		12,4
27	28	29	30	238	235	233	234	40,2	3,07	4,65	16,7	3,65	0,72	4,42	0,65	6,3
31 32	33	34	35	233	229	226	—	231	40,8	3,56	3,92	18,7	3,90	0,58	4,50	5
36	37	38	39		221	219	—	216	35,8	2,46	3,40	15,1	3,47	0,70	2,50	0,91	7,3
40	41	42	43		216	212	212	210	31,2	2,76	4,95	10,1	3,12	0,75	3,32	0,88	5,3
44	45	46	47		207	205	203	202	27,0	4,40	3,70	7,8	3,52	0,56	2,52	0,74	3,8
48	49	50	51		—	194	195	194	34,0	5,42	2,05	13,4	3,58	1,40	4,30	0,53	3,3
52	53	54	55		187	—	—	176	51,0	5,94	3,77	26,1	3,60	0,75	7,07	0,49	3,2
57	58	59	60	—	—	174	178	176	46,4	4,96	4,14	28,2	3,10	0,78	7,00	0,58	—
61	62	63	64		174	178	172	172	37,3	6,25	2,62	16,6	2,67	0,65	3,77	0,76	4
65	66	67	68		163	157	157	152	51,7	4,02		27,7	2,50	7,22		—	—
		69	70				150	143	109	3,00	4,06	80,0	2,80	7,20	7,48	—	—

TABLEAU III.

Rat N° III (15-I-16 III 1934). — Excrétion azotée urinaire quotidienne moyenne au cours du jeûne protéique.

Récolte des jours	Poids	N urinaire total	N NH^3	N aminé	N urée	N créatinine	N créatine	N allantoïne	N acide urique + bases puriques	N non caractérisé
	325									
1 2	312 324	221	8,55	7,94	157	5,29	3,26	10,9		27,1
3 4	306 303	91,0	7,20	6,10	53,0	5,60	0,6	7,80	0,99	9,7
5 6 7	298 292 295	67,0	5,03	4,60	38,7	4,83	0,	5,43		7,4
8 9 10	286 284 279	53,6	4,53	3,90	26,9	5,06	0,50	6,10	1,22	5,4
11 12 13 14	280 282 280 280	63,0	3,30	4,60	29,9	4,65	0,92	5,25		13,2
15 16 17 18	276 273 272 268	59,5	4,50	4,00	27,5	4,55	0,65	6,40	1,22	10,6
19 20 21 22	266 264 262 260	62,0	2,65	4,97	30,0	4,70	1,10	5,80		11,6
23 24 25 26	259 256 261 257	42,2	2,95	4,90	24,1	4,07	0,45	5,60		5,5
27 28 29 30	257 256 255 251	48,5	3,82	4,50	25,2	4,22	0,30	5,70	0,65	4,1
31 32 33 34 35	251 247 243—239	51,7	4,30	3,66	28,0	4,34	0,32	5,70		4,7
36 37 38 39	229 — — 234	47,8	2,70	2,85	24,4	4,20	0,80	3,45	0,91	8,5
40 41 42 43	234 228 219 218	42,9	2,16	2,85	22,0	3,55	0,75	2,70	0,88	8,0
44 45 46 47	213 210 203 199	56,7	2,24	3,25	34,0	3,40	1,20	3,90	0,90	7,8
48 49 50 51	192 187 181	68,0	6,60	4,75	43,2	3,65	3,70	4,20	0,52	1,4
52 53 54 55	178 — — 175	86,0	8,10	5,50	56,0	3,75	4,37	6,05	1,29	0,9
56 57 58 59 60	175 172 168	49,2	4,90	5,04	30,8	3,03	2,27	5,04	0,58	—

TABLEAU IV.

Rat N° IV (16-IV-20-VI 1934). — Excrétion azotée urinaire quotidienne moyenne au cours du jeûne protéique.

Récolte des jours	Poids	N urinaire total	N NH^3	N aminé	N urée	N créatinine	N créatine	N allantoïne	N acide urique + bases puriques	N non caractérisé
	325									
1 2	320 330	—	—	—	—			8,85	0,77	—
3 4 5 6 7	310 300 280 272 270	—	—	—	—	4,03	0,73	5,78	1,10	—
8 9 10 11	— 272 — 270	46	4,3	3,87	22,2	4,80	0,97	6,55	—	< 3,3
12 13 14 15	— 268 267 260	50	3,2	3,26	17,7	5,00	0	6,25	0,83	13,8
16 17 18 19	— 248 — 242	40,5	3,4	3,00	14,5	4,40	0,80	5,10	0,83	8,5
20 21 22 23	247 246	49,7	4,0	3,50	21,0	4,65	0,87	5,10	0,88	9,7
24 25 26 27	245 — 235 230	45,0	3,6	3,00	21,2	3,85	0,90	7,30	0,88	4,3
28 29 30 31	227 — 220 218	57,0	3,9	2,67	24,7	5,00	1,32	10,5	0,87	8,0
32 33 34 35 36	— — — 212	50,4	2,9	2,44	27,6	3,06	0,84	6,40	0,56	6,6
37 38 39 40	— 208 — 206	45,2	2,2	2,52	23,7	3,55	1,45	8,20	0,72	2,9
41 42 43 44	— — — 200	38,5	1,7	2,12	19,7	3,60	0	6,07	0,44	4,9
45 46 47 48	196 — 190	48,5	2,3	2,62	17,6	3,22	0,40	3,50	0,63	18,2
49 50 51 52	184 — 183	33,6	2,9	2,87	12,0	3,17	1,82	4,10	0,77	6
53 54 55 56	173 — 170	41,5	1,9	2,57	16,1	4,00	1,25	2,50	0,82	12,4
57 58 59 60	163 — 150	46,7	3,5	1,80	21,9	4,17	2,35	4,17	0,56	8,2
61 62	140	66,6	4,6	2,87	40	3,80	0,80	5,90	—	< 8,6

TABLEAU V.

Rat N° V (4-IV-26-X 1934). — Excrétion azotée urinaire quotidienne moyenne au cours du jeûne protéique.

Récolte des jours	Poids	N urinaire total	N NH^3	N aminé	N urée	N créatinine	N créatine	N allantoïne	N acide purique + bases puriques	N non caractérisé
Après 24 heures de jeûne : 0	325									
1 2	324 322	126	3,98	4,90	80,5	5,80	0,2	15,8	0,75	14
3 4 5 6	320 318 — 300	54,7	2,12	3,80	21,0	5,00	0	8,0	0,70	14
7 8 9 10	302 298 297 299	52,2	1,81	2,25	23,4	5,80	0	5,5	0,67	13
11 12 13 14	288 283 — 279	42,5	2,0	3,75	11,6	5,00	0	7,15	0,44	12,5
15 16 17 18 19 20 21 22	271 270 269 267 261 — 257	36,5	0,82	3,05	9,31	4,91	0,09	5,65	0,40	11
23 24 25 26 27 28	— — 258 —	36.6	2,85	3,00	10,2	4,43	0.23	3,57	0,38	12
29 30 31 1/2	248 245 242	42,9	7,09	5,00	12,3	3,54	0,74	8,11	0,75	5,4
32 1/2 33 1/2 34 1/2 35 1/2 36 1/2 37 1/2	240 245 240 235 — 239	32,5	4,21	3,18	8,96	3,48	0,51	6,66	0,70	4,8
38 1/2 39 40 41 42 43 44	239 220 — 212 — 210	44,1	4,0	2,75	16,4	4,15	1,08	9,15	—	<6,6
45 46 47 48 49 50 51 52	205 205 — — — — 196	56,4	6,3	2,92	23,1	4,28	2,85	8,58	—	<8,4

TABLEAU VI.

Rat N° VI. Inanition totale (29-IV–7-V 1935). — Excrétion azotée urinaire quotidienne moyenne.

Récolte des jours		Poids		N urinaire	N NH^3	N aminé	N urée	N créatinine	N créatine	N allantoïne	N acide urique + bases puriques	N non caractérisé
	0		295									
1	2	283	272	115,5	5,75	9,5	69	4,15	2,15	15,7	0,81	8
3	4	260	253	115	4,60	7,1	73,5	4,0	1,2	13,3	0,87	9
5	6	242	232	120	13,9	6,7	77	3,85	1,1	11,6	0,82	5
7	8	222	211	160	5,2	7,8	111,5	3,0	3,85	14,1	0,77	14
9	10	200	195	187,5	9,1	8,2	134	1,2	2,7	10,3	0,33	22

§ 3. — Discussion des résultats.

I. — Grandeur et intensité du rejet azoté au cours du jeûne protéique prolongé jusqu'à la mort.

Au remplacement d'une alimentation mixte par l'alimentation glucidique, le rejet azoté total répond, chez les Rats II, III, IV et V, par une chute brutale, puis décline lentement ; à un moment donné, se met à remonter progressivement jusqu'à ce que la mort survienne ; cependant que l'animal diminue de poids, de manière assez rapide d'abord, juste perceptible au fil des jours ensuite, et tout à coup, subitement accélérée (Fig. 1, Rat II).

Le Rat n° I, dont l'amaigrissement ne s'est pas ralenti, a vu sa perte azotée subir, après la chute initiale, restreinte aux tout premiers jours du jeûne protéique, une ascension continue.

Mais les premiers animaux cités ont mieux résisté à l'inanition protéique que le dernier ; ils ont survécu 70, 60, 62 et 57 jours ; le dernier, au poids initial pourtant très élevé (370 g.) 37 jours seulement. Aussi, cherchant à dégager les traits du métabolisme endogène minimum, ne ferons-nous appel à lui que comme à une exception pouvant confirmer la règle qui se dégagera des résultats fournis par les quatre autres sujets.

Au total, par l'effet du jeûne protéique, la perte de poids que subit l'animal est toujours considérable : de 43 et 40 p. 100 pour les Rats I et V ; de 53, 48 et 57 p. 100 pour les Rats II, III et IV. Or, la dégradation azotée, réduite par l'alimentation glucidique à sa valeur minimum, est tenue pour représentative de l'usure nécessaire des tissus, conséquence du fonctionnement de l'organisme. Il ne peut être correct de suivre l'usure d'un organisme par l'enregistrement simple de la *grandeur* de sa dépense, si le poids de cet organisme tombe de moitié pendant la durée de l'observation ; il semble plus juste de suivre les variations de l'*intensité* de la dépense azotée, c'est-à-dire de la dépense azotée par unité de poids (kilogramme) et de temps (24 heures). Sans doute, cette manière de faire est loin d'être parfaite. On n'ignore pas que les produits usés ne se répartissent point proportionnellement à la masse entre les divers organes et tissus ; que, d'ailleurs, la masse de ces tissus ou de ces organes ne décroît pas également vite avec l'amaigrissement : le squelette, lourd, est certainement peu actif et ne change pas de poids ; la masse musculaire, le foie, tissu et organe actifs, subissent une fonte importante. Mais faute de pouvoir mieux faire, nous nous obligerons à nous contenter de suivre les variations de l'intensité de la dépense azotée au cours du jeûne protéique et de lui rapporter les variations de la composition azotée de l'urine.

Quand l'inanition azotée est bien supportée, la grandeur de la perte et le poids de l'animal découpent, dans le cours du jeûne, ainsi que l'a vu Mme Roche [14] trois phases nettement distinctes : une phase de transition, une phase d'état et une phase prémortelle, pendant lesquelles l'intensité de la perte azotée tombe d'une valeur élevée à une valeur de 200-150 mg. environ, res-

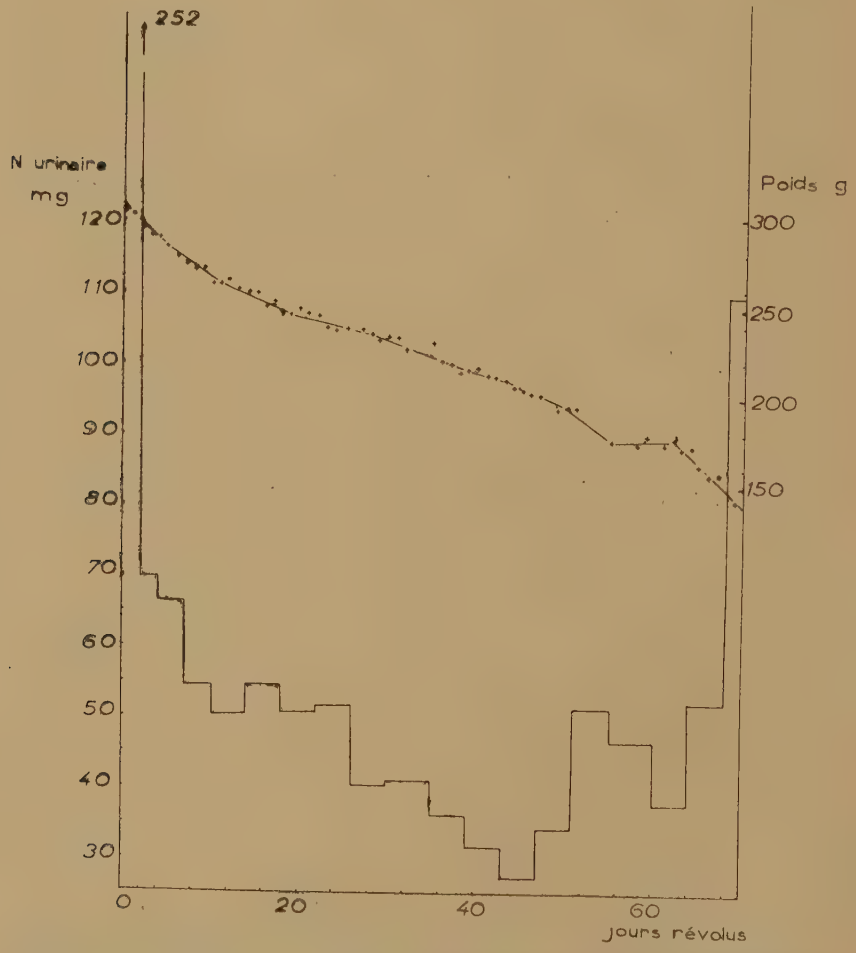


Figure 1. — Rat II. Poids de l'animal. Excrétion azotée urinaire quotidienne moyenne.

te sensiblement constante ou décline à peine, puis augmente sans cesse jusqu'à la mort. Pour nos animaux, qui pesaient tous 300 g. environ, la durée respective de ces phases a été de quelques jours, trente à quarante jours, une dizaine ou une vingtaine de jours (Fig. 2).

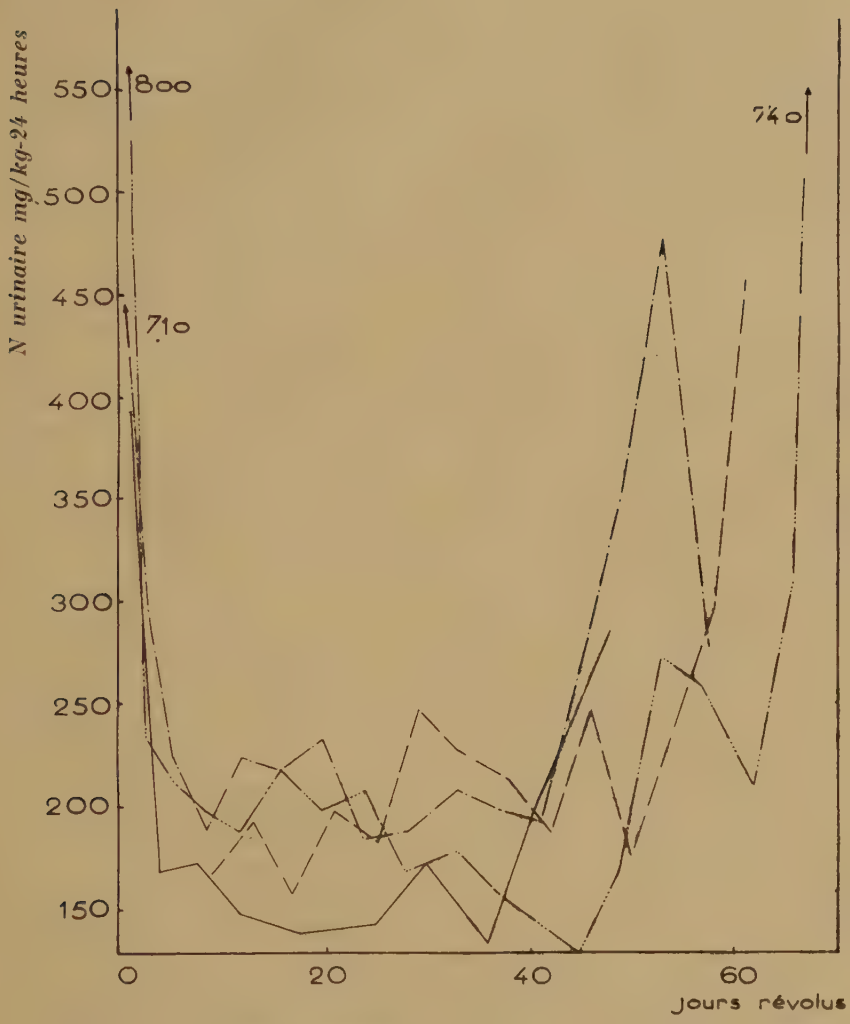


FIGURE 2. — Inanition protéique. Intensité moyenne de la perte azotée urinaire.

Rat II _ . _ . _ . _ Rat III _ . _ . _ . _
Rat IV _ _ _ _ _ Rat V ———

Il n'est pas sans intérêt de comparer ici jeûne protéique et jeûne complet. Le poids d'un animal soumis à la diète hydrique décroît rapidement et il est difficile de voir dans la loi d'amaigrissement autre chose qu'une variation très sensiblement linéaire ; si la diète hydrique succède à un court jeûne protéique, et qu'ainsi les effets de l'alimentation mixte n'interfèrent pas avec ceux du jeûne total, la dépense s'élève immédiatement à un

niveau qu'elle garde quelques jours puis subit une ascension verticale qu'arrête la mort ; tel est le cas du Rat VI (tableaux VI et XII), d'autres sujets encore, dont les poids, la dépense azotée et l'intensité de celle-ci sont graphiquement représentés (Fig. 3). Si l'on était passé directement de l'alimentation mixte à l'inanition totale, une chute de la dépense aurait remplacé l'élévation initiale mais la fin de la courbe n'aurait pas été changée.

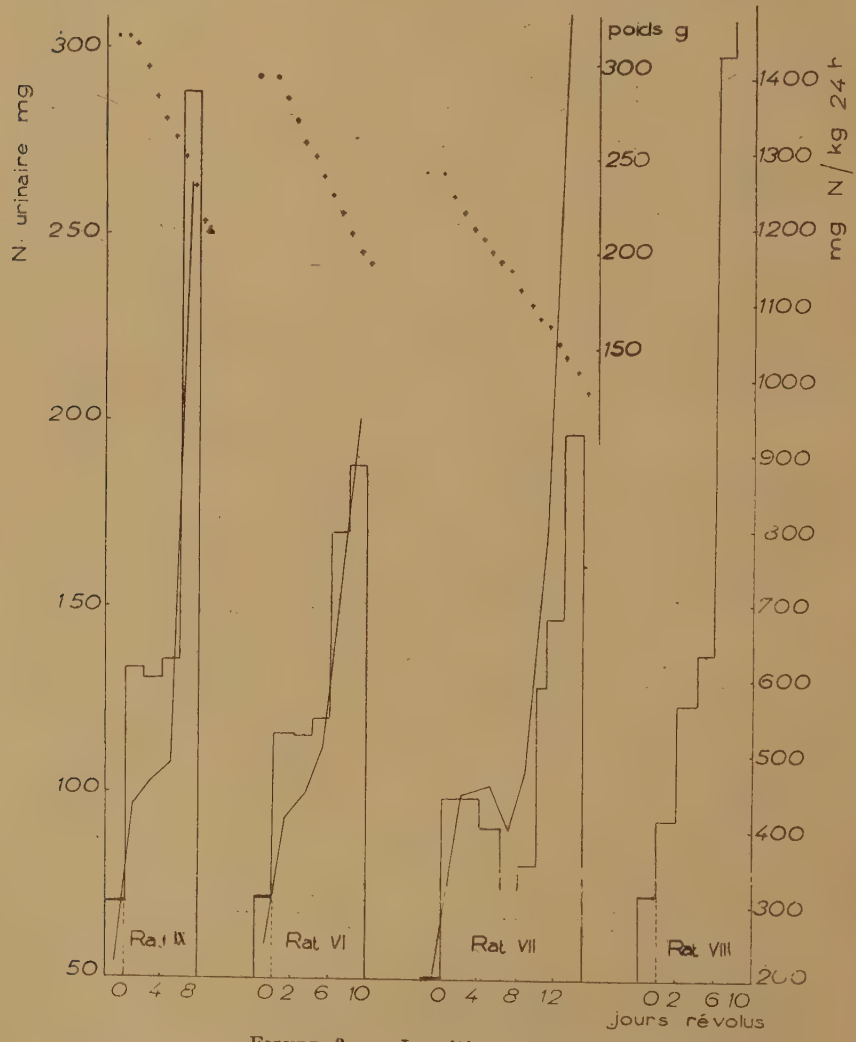


FIGURE 3. — Inanition totale.
Poids de l'animal (succédant à 2 jours d'alimentation glucidique).
Excrétion azotée urinaire quotidienne moyenne.
Intensité moyenne de la perte azotée urinaire.

TABLEAU VII

Rat n° I (16-IV-26-V 1934). — Répartition quotidienne moyenne de la perte azotée urinaire au cours du jeûne protéique.

	N urinaire par kg.-24 h.	N NH_3/N	N aminé/N	N urée/N	N créatinine/N	N créatine/N	N allantoïne/N	N acide urique + N bases puriques/N	N non caractérisé/N	Coefficient d'oxydation protéidique	Coefficient d'oxydation purique
Du jour 0 au jour 2										—	95
— 2 — 7										—	89
— 7 — 11	205	6,2	5,0	54,6	8,3	1,5	14,0	1,2	8,9	83	92
— 11 — 15	225	5,3	3,9	54,0	8,6	2,0	12,4	0,75	13,0	85	94
— 15 — 19	270	2,4	3,8	57	7,6	3,4	12,3	0,70	13,4	90	95
— 19 — 23	325	6,2	—	56,7	5,5	2,8	10,9	0,77	—	—	95
— 23 — 27	320	6,2	5,3	52,7	5,0	1,9	14,1	—	15,0	82	—
— 27 — 31	320	5,8	4,8	58,7	6,8	3,4	14,7	1,00	5,3	85	94
— 31 — 36	370	3,9	2,5	50	4,6	2,9	9,3	0,3	16,2	88	97,5
— 36 — 37	330	15,1		52,9	4,9	1,7	9,6				

TABLEAU VIII.

Rat N° II. — Répartition quotidienne moyenne de la perte azotée urinaire au cours du jeûne protéique.

	N urinaire par kg.-24 h.	N NH^3/N	N aminé/N	N urée/N	N créatinine/N	N créatine/N	N allantoïne/N	N acide urique + bases purique/N	N non caractérisé/N	Coefficient d'oxydation protidique	Coefficient d'oxydation purique
du jour 0 au jour 2.....	800	3,6	3,9	79,3	2,1	0,6	3,6	0,34	6	91	91,5
— 2 — 4.....	235	11,2	9,2	50,4	7,0	0,2	7,5	1,2	13	71	86
— 4 — 7.....	215	8,8	7,7	50,7	7,6	0	8.85	1,4	15	75,5	86
— 7 — 11.....	200	14,1	12,0	48,0	8,8	0,47	7,3	1,3	8	86	85
— 11 — 14.....	190	8,8	11,9	57,2	7,2	3,4	6,0	1,4	4	73,5	81
— 14 — 18.....	220	9,0	8,5	42,6	7,1	2,3	13,2	2,2	15	71	87,5
— 18 — 22.....	200	9,0	7,4	44,0	8,0	3,0	8,7	2,4	17,5	73	71
— 22 — 26.....	210	5,6	8,9	43,5	6,8	1,0	8,6	1,1	24	75	87,5
— 26 — 30.....	170	7,6	11,3	41,5	9,7	1,8	11,0	1,6	16	68,5	87
— 30 — 35.....	180	8,7	9,6	46,0	9,6	1,4	11,0	1,6	12	68,5	87,5
— 35 — 39.....	160	6,8	9,5	42,2	9,7	2,0	7,0	2,5	20	72	73
— 39 — 43.....	145	8,8	15,8	32,0	10	2,4	10,6	2,8	17	56,5	79
— 43 — 47.....	130	16,3	13,7	28,8	13	2,0	9,3	2,7	14	49	77
— 47 — 51.....	170	16,0	6	40,0	10,5	4,1	12,6	1,5	10	64	89
— 51 — 55.....	275	11,6	7,4	50,9	7,0	1,4	13,8	0,95	6	73	93,5
— 55 — 60.....	260	10,7	8,9	60.7	6,6	1,6	15,0	1,25	4	75,5	93,5
— 60 — 64.....	210	16,8	7,0	44,5	7,1	1,7	10,0	1,1	10	65	83
— 64 — 68.....	310	7,8	7,8	53,6	4,8	14	14,4	—	—	77,5	—
— 68 — 70.....	740	2,7	3,7	73,4	2,6	6,6	6,8	—	—	90	—

TABLEAU IX.

Rat N° III. — Répartition quotidienne moyenne de la perte azotée urinaire au cours du jeûne protéique.

	N urinaire par kg.-24 h.	N NH^3/N	N aminé/N	N urée/N	N créatinine/N	N créatine/N	N allantoïne/N	N acide urique + bases puriques/N	N non caractérisé/N	Coefficient d'oxydation protidique	Coefficient d'oxydation purique
du jour 0 au jour 2.....	710	3,9	3,6	70	2,4	1,9	4,9	0,4	12	90,5	92
— 2 — 4.....	295	7,9	6,8	58	6,1	0,6	8,5	1,1	11	94	88,5
— 4 — 7.....	225	7,5	6,8	57	7,2	0	8,1	1,5	11	80	86
— 7 — 10.....	190	8,4	7,2	50	9,4	0,9	11,3	2,2	10	73,5	83,5
— 10 — 14.....	225	5,2	7,3	47	7,4	1,4	8,3	1,9	21	79	81
— 14 — 18.....	220	7,5	6,7	46	7,8	1,0	10,7	2,0	18	76,5	84
— 18 — 22.....	235	4,2	8,0	48	7,6	1,7	9,3	1,9	19	80	82,5
— 22 — 26.....	185	6,1	10,1	50	8,4	0,9	11,6	1,3	11	75,5	89,5
— 26 — 30.....	190	7,9	9,3	52	8,7	0,6	11,7	1,3	8,5	75	90
— 30 — 35.....	210	8,3	7,0	54	8,3	0,6	11	1,2	9	78	90
— 35 — 39.....	200	5,6	5,9	51	8,8	1,7	7,3	1,9	17	81,5	79,5
— 39 — 43.....	195	4,9	6,6	51	8,3	1,7	6,3	2	18	81,5	75,4
— 43 — 47.....	270	3,9	5,5	60	5,6	2,1	6,8	1,6	11	86	81
— 47 — 51.....	355	9,4	6,9	63	5,3	5,4	6,1	0,7	4	79	90
— 51 — 55.....	490	9,4	6,4	65	4,3	5,0	7	1,5	1	83,5	82
— 55 — 60.....	280	9,9	10,2	62,5	6,1	4,6	10,2	1,2	—	75	89,5

TABLEAU X.

Rat N° IV. — Répartition quotidienne moyenne de la perte azotée urinaire au cours du jeûne protéique.

	N urinaire par kg.-24 h.	N NH^3/N	N aminé/N	N urée/N	N créatinine/N	N créatine/N	N allantoïne/N	N acide urique + N bases puriques/N	N non caractérisé/N	Cœfficient d'oxydation protidique	Cœfficient d'oxydation purique
du jour 0 au jour 2.....	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	92
— 2 — 7.....	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	84
— 7 — 11.....	170	9,4	8,4	48,2	10,5	2,1	14,2	—	7,2	72,5	—
— 11 — 15.....	195	6,4	6,5	35,4	10,0	0	12,5	1,7	27,5	73	88
— 15 — 19.....	160	8,4	7,4	35,8	10,9	1,9	12,3	2,0	20,9	70	86
— 19 — 23.....	200	8,0	7,0	42,2	9,3	1,8	10,2	1,8	19,5	73,5	85
— 23 — 27.....	185	8,0	6,6	47,1	8,2	1,9	16,2	1,9	9,4	76	89
— 27 — 31.....	250	6,8	4,7	43,3	9,8	2,3	18,4	1,5	14,1	79	92
— 31 — 36.....	230	5,7	4,8	54,7	6,0	1,7	12,6	1,1	13,1	79	92
— 36 — 40.....	215	4,8	5,5	52,6	7,8	3,2	18,1	1,6	6,3	83,5	92
— 40 — 44.....	190	4,4	5,5	51,1	9,3	0	15,8	1,1	12,6	84	93
— 44 — 48.....	250	4,7	5,4	36,3	6,6	0,8	7,2	1,3	37	72	85
— 48 — 52.....	180	8,6	8,5	35,7	9,5	5,4	12,1	2,2	17,6	67,5	84
— 52 — 56.....	240	4,6	6,1	38,7	9,6	3,0	6,0	2,0	29,7	78	75,5
— 56 — 60.....	300	7,5	4,0	46,9	8,9	5,0	8,9	1,2	17,4	80,5	88
— 60 — 62.....	460	7,0	4,3	60,0	5,7	1,2	8,9	—	12,9	84	—

TABLEAU XI.

Rat N° V. — Répartition quotidienne moyenne de la perte azotée urinaire au cours du jeûne protéique.

	N urinaire par kg.-24 h.	N NH^3/N	N aminé/N	N urée/N	N créatinine/N	N créatine/N	N allantoïne/N	N acide urique + bases puriques/N	N non caractérisé/N	Coefficient d'oxydation protidique	Coefficient d'oxydation purique
Du jour 0 au jour 2.....	395	3,2	3,9	63	4,6	0,16	12,6	0,6	11	90	95
— 2 — 6.....	170	3,9	6,9	38,5	9,1	0	14,6	1,3	26	78	92
— 6 — 10.....	175	3,5	4,3	45	11,1	0	10,5	1,3	24	85	90
— 10 — 14.....	150	4,7	8,8	27,3	11,8	0	16,8	1,0	29	67	94
— 14 — 22.....	138	2,2	8,4	25,5	13,4	0,24	15,5	1,1	31	70,5	93,5
— 22 — 28.....	145	7,8	8,2	27,8	12,1	0,64	9,7	1,0	33	63,5	90,5
— 28 — $31^1/_2$.....	175	16,5	11,6	28,6	8,3	3,2	18,9	1,7	12,5	50,5	91,5
— $31^1/_2$ — $37^1/_2$	135	13,0	9,8	27,6	10,7	1,6	20,5	2,1	14	55	90,5
— $37^1/_2$ — 44.....	200	9,1	6,2	37,2	9,4	2,4	20,7	—	15	70	—
— 44 — 52.....	280	11,1	5,2	40,9	6,1	4,0	15,2	—	15	71	—

TABLEAU XII

Rat N° VI. Inanition totale (29-IV-7-V 1935). — Répartition quotidienne moyenne de la perte azotée urinaire.

	N urinaire par kg.-24 h.	N NH^3/N	N aminé/N	N urée/N	N créatinine/N	N créatine/N	N allantoïne/N	N acide urique + bases puriques/N	N non caractérisé/N	Coefficient d'oxydation protidique	Coefficient d'oxydation purique
Du jour 0 au jour 2.....	415	5,75	4,2	60	3,6	1,8	13,4	0,7	7	86	95
— 2 — 4.....	445	4,60	3,1	64	3,5	1,0	11,4	0,75	8	89	87,5
— 4 — 6.....	505	11,6	2,8	64	3,2	0,9	10	0,7	8	79	93
— 6 — 8.....	740	3,25	2,5	70	1,9	2,4	9	0,55	9	89	95
— 8 — 10.....	950	4,9	2,2	71	0,6	1,4	5,2	0,2	11,5	88	97

On peut donc aussi distinguer dans le jeûne complet une sorte de période d'état, qui durerait à peu près six à huit jours chez des Rats de 250 à 300 g., serait caractérisée par une dépense constante, une intensité légèrement croissante, correspondrait à la période durant laquelle la participation des protides à la production calorique reste faible et constante (Mme Synephias [18].

Les mêmes phases se distingueraient donc dans les deux états de jeûne, complet ou azoté ; mais elles seraient plus ramassées dans le premier que dans le deuxième, où l'apport énergétique extérieur épargne les ressources énergétiques endogènes ; la période d'état y serait caractérisée par une dégradation azotée plus intense parce que le combustible ternaire y est constitué principalement par des lipides, non point par des glucides.

II. — La répartition de la dépense azotée urinaire minima et son évolution dans le temps.

A. — *Les déchets du groupe créatinique.*

α) *La créatinine.* — Seule parmi les constituants azotés de l'urine, la créatinine reste indépendante de la grandeur de la dépense totale. Elle suit un cours identique chez tous les sujets, diminuant légèrement au fur et à mesure que le poids de l'animal diminue, que la masse musculaire décroît (Palmer, Means et Gamble [10]) .On observe même une sensible proportionnalité avec le poids.

β) *La créatine.* — Présente dans l'urine au début de l'expérience, la créatine tend à disparaître rapidement avec l'instauration du régime glucidique ; chez les quatre Rats II, III, IV et V, elle parvient à devenir nulle. Elle réapparaît ensuite, demeure faible ou franchement insignifiante durant la période d'état ; enfin, quand commence la période annonciatrice de la mort, elle augmente et finit par acquérir, à l'heure de la mort, une valeur très élevée (ex. : Rat II).

Ainsi, par son évolution au cours du jeûne protéique, la créatine donne une nouvelle preuve de son caractère de composé excrémentitiel contingent. Chez le Rat V, elle reste nulle ou négligeable durant une vingtaine de jours et c'est précisément pendant ce laps de temps que la dépense azotée du sujet, par kg.-24 heures, atteint sa valeur la plus faible ; chaque fois qu'une raison ou une autre fait apparaître ou disparaître une dépense contingente, la créatine apparaît ou disparaît : elle disparaît au début du jeûne protéique, cependant que l'organisme épuise ses

réserves azotées ; elle augmente considérablement avec l'azote prémortel ; elle est là, abondante, chez le Rat I qui, visiblement, ne parvient pas à réduire sa dépense azotée aussi loin que le régime glucidique pourrait le lui permettre.

Et l'opposition entre les opérations qui donnent naissance à la créatinine et à la créatine s'affirme ici encore : la formation de la créatinine est indépendante, réglée par un appareil indépendant ; la formation de la créatine est essentiellement variable, dépend entre autres choses, de l'intensité de la dégradation azotée.

B. — *Les déchets du groupe purique.*

L'azote des corps puriques (acide urique et bases puriques) décroît doucement à mesure que l'expérience se prolonge, puis quand vient la période prémortelle, tend à se relever. Les corps puriques seraient donc sensibles aux variations du rejet azoté total, dans lequel ils se réservent, d'ailleurs, une place relative, à peu près constante.

L'azote de l'allantoïne montre une servitude plus nette à l'azote total mais s'il varie comme lui, il n'en prend pas moins une importance nettement augmentée dans la perte azotée déterminée par la période d'état.

Que le rejet purique suive le rejet azoté total semble être une indication que la synthèse purique ne se limite point à la couverture du besoin mais est, pour une part, fonction de la dégradation azotée.

Enfin, le coefficient d'oxydation purique varie, dans l'ensemble, comme l'intensité de la perte azotée.

C. — *Les déchets du groupe protidique.*

α) *L'azote ammoniacal et aminé.* — Si, comme on le croit maintenant, l'azote α aminé est tout entier à l'origine de l'ammoniac urinaire, l'excrétion de N aminé et celle de N ammoniacal doivent être liées ; l'importance de NH_3 urinaire dépend tout d'abord du débit de l'azote aminé à travers le rein, ensuite seulement de l'amplitude de la désamination rénale (Krebs [9]) ou de l'ammoniophanérèse (Polonowski, Boulanger et Bizard [12]), réglée par le jeu du mécanisme qui assure l'équilibre acido-basique, l'excrétion du phosphore et du soufre (Polonowski et Boulanger [12]).

Il convient donc de ne pas séparer, pour l'examen, l'azote

aminé et l'azote ammoniacal urinaires, mais de demander à leur somme des renseignements sur l'imperfection de l'uréogénèse, à leur rapport, des renseignements sur les conditions faites à l'azote aminé qui traverse le rein.

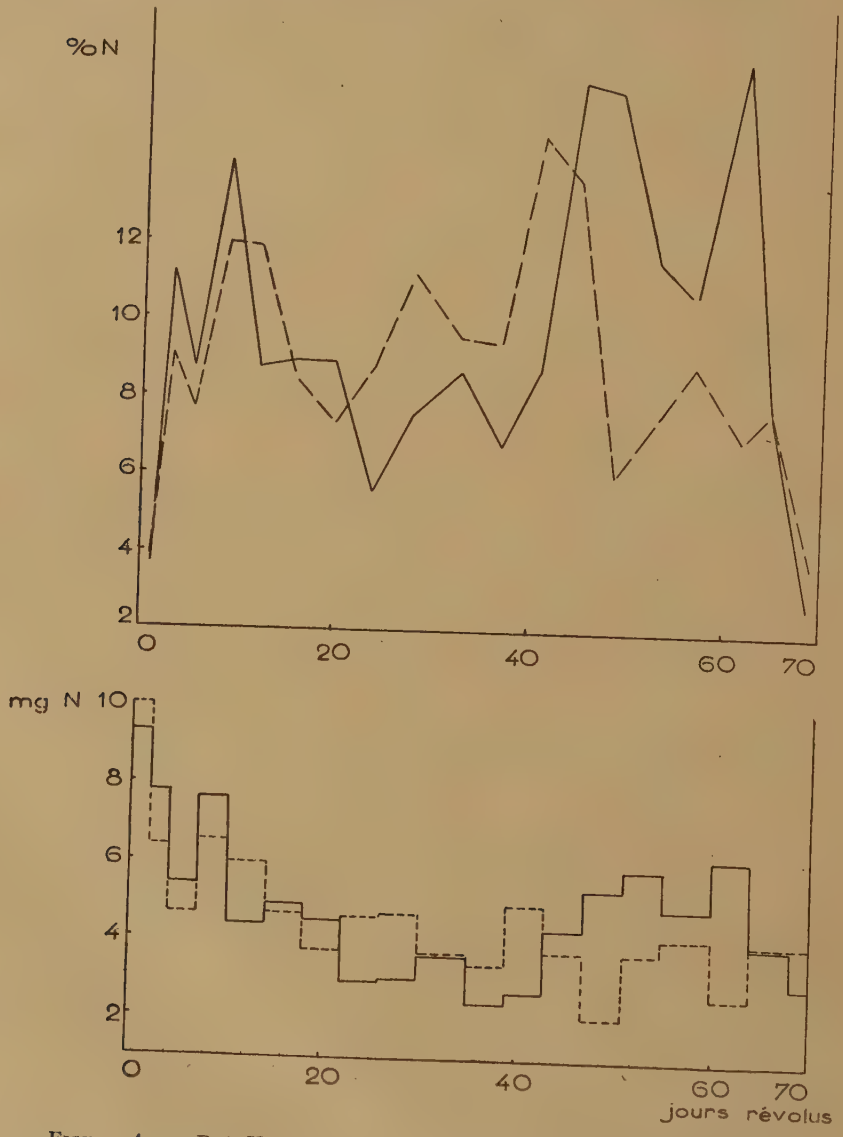


FIGURE 4. — Rat II. Amino- et ammoniurie, absolues et relatives
— — — — — N aminé.
———— N ammoniacal.

Les courbes de l'aminourie et de l'ammoniurie ont l'allure de celle de l'azote total, la première marquant peut-être un léger retard sur la deuxième (Fig. 4 ; Rat II). Ainsi, la somme ($N\ NH_2 + N\ NH_3$) ne peut, en valeur absolue, que varier comme N total. Il n'en est plus du tout de même en valeur relative : la somme ($N\ NH_2 + N\ NH_3$) s'élève dès que le jeûne protéique s'installe et ne s'abaisse que tout à la fin du jeûne.

Si l'on accorde à l'ammoniac son origine rénale, on devra donc conclure que pour une perte azotée égale, la part d'azote aminé qui demeure non uréifiée est très faible aux deux extrémités du jeûne et se tient à un niveau élevé durant tout son cours, tant que la dépense azotée reste peu intense. On peut d'ailleurs se rendre compte, qu'avec une approximation naturellement grossière, une valeur donnée du rapport ($N\ NH_2 + N\ NH_3$)/ N total correspond à une valeur donnée de l'intensité de la dépense azotée. On peut rapprocher ce fait des différences qui séparent l'ammoniurie et l'aminourie du jeûne protéique et celle du jeûne total, celles déterminées par une alimentation glucidique ou lipidique : l'excrétion de l'azote ammoniacal, celle de l'azote aminé, sont sensiblement moins élevées dans le jeûne protéique que dans le jeûne total, dans l'alimentation glucidique que dans l'alimentation lipidique, alors que l'on note l'inverse en ce qui regarde la part prise par ces deux formes d'azote dans le rejet total ; mais, en même temps, la dégradation azotée est moins élevée. Ainsi, l'importance de la désamination générale pourrait être sous la dépendance de l'intensité du métabolisme.

Il nous est difficile de discuter du rapport $N\ NH_3$ /$N\ NH_2$ pour en tirer des conclusions sur l'apparition de l'ammoniac au niveau du rein, et aux dépens de N aminé. Car nous avons déterminé l'azote aminé total, non l'azote aminé libre, qui seul peut être détaché dans le rein, et l'être plus abondamment à la faveur d'une acidose, d'une excrétion augmentée du soufre ou du phosphore.

Cependant, il semble qu'à la fin du jeûne, l'ammoniurie prend une importance supérieure à celle qu'elle aurait, à intensité égale, au début du jeûne. Or, la composition de l'alimentation est restée, en tous points, rigoureusement identique d'un bout à l'autre de l'expérience ; on ne peut donc lui imputer des variations possibles du rapport acido-basique. Mais il est possible aussi que la désintégration de l'organisme se poursuive sur une échelle grandissante dans la période terminale et qu'une suprématie des générateurs d'acides sur les générateurs de base d'affirme de plus en plus ; on admet en général, par exemple, que l'ex-

crétion du phosphore est parallèle à celle de l'azote ; Terroine et Razamahery [27] voient la perte sulfurée s'accélérer en fin d'inanition.

S'il en est de même dans le jeûne protéique et dans le jeûne total, on pourrait rapporter la forte excrétion ammoniacale de la période prémortelle à une décharge finale de soufre.

β) *L'urée.* — L'excrétion de l'urée suit fidèlement celle de l'azote total, mais les variations de N urée, de même sens que celles de N total, leur sont toujours inférieures.

Quant à la part qui, dans le rejet total, échoit à l'urée, elle diminue extrêmement quand avance la période d'état et se relève dans la période prémortelle : dès qu'à l'alimentation mixte est substituée le régime glucidique, le taux de N urée par rapport à N total passe rapidement de 75-80 p. 100 à 50 p. 100 environ. Mais, que l'inanition protéique puisse suivre son cours, que l'intensité de la perte azotée atteigne ses valeurs les plus basses, et ce taux va s'abaissant encore, ainsi qu'en témoignent les résultats donnés par chacun des Rats II, III, IV et V, mais surtout par le Rat V : chez cet animal, en effet, le taux de l'azote uréique se maintient très longtemps, du jour dix au jour trente-sept, autour de 27 p. 100, cependant que l'intensité de la dépense demeure très basse, de 150 mg. N par kg.-24 heures. D'autre part, dans des expériences autres que celles relatées ici, mais de conditions analogues, nous avons pu enregistrer des taux plus faibles encore, ne dépassant par 12 à 15 p. 100 pour des intensités de 100-110 mg. N par kg.-24 heures.

Que signifie une baisse aussi marquée du rapport N urée/N total quand l'intensité décroît ?

A tout moment du jeûne protéique, l'intensité de la dégradation traduit l'usure nécessaire, telle qu'elle est déterminée par le degré d'avancement du jeûne. Admettons que la dépense azotée totale est bien la somme de deux termes, l'un constant, véritable minimum compatible avec la vie, constitué de façon caractéristique, renfermant, en particulier toute la créatinine — que l'on a vu être constante par unité de poids —, une part d'urée, d'allantoïne, etc.., nécessaire ; l'autre variable, qui résulterait de toute dysharmonie entre les exigences du besoin azoté et les ressources de l'organisme pour le satisfaire, et serait, dans une plus ou moins large mesure, fait d'urée ; alors l'urée totale rejetée est, elle aussi, la somme d'un élément constant et d'un élément variable. Quand l'intensité de la dépense azotée baisse, qu'en découle-t-il pour le rapport N urée/N total ?

Fraction inférieure à l'unité, il ne pourrait que diminuer si,

à son dénominateur comme à son numérateur, une même quantité était enlevée, c'est-à-dire dans le cas où l'urée serait toujours le seul déchet de toute dépense contingente. Mais nous savons que les variations de N uréique n'emplissent pas les variations de N total ; si la diminution subie par N urée, inférieure en valeur absolue à celle subie par N total, lui est égale ou supérieure en valeur relative, le rapport N urée/N total restera constant ou diminuera. Il reste constant dans le cas du Rat I, lequel ne parvient d'ailleurs pas à réduire sa dégradation ; il baisse chez tous les autres sujets.

Ainsi, quand l'organisme réussit à abaisser l'intensité de sa dégradation azotée, l'urée cède de sa place à des formes d'azote, qui ne sont pas la créatinine, constante par unité de poids, qui peuvent être de l'azote aminé, ammoniacal ou toute autre forme d'azote sensible aux variations de N total.

L'essentiel est de savoir si la part qui est réservée à l'urée dans un accroissement donné de l'intensité de la dégradation azotée, différente certes de celle qui correspond à l'intensité minimum, est toujours la même quel que soit le niveau de dégradation que l'on se trouve, sinon, au profit ou aux détriments de quels corps elle varie ?

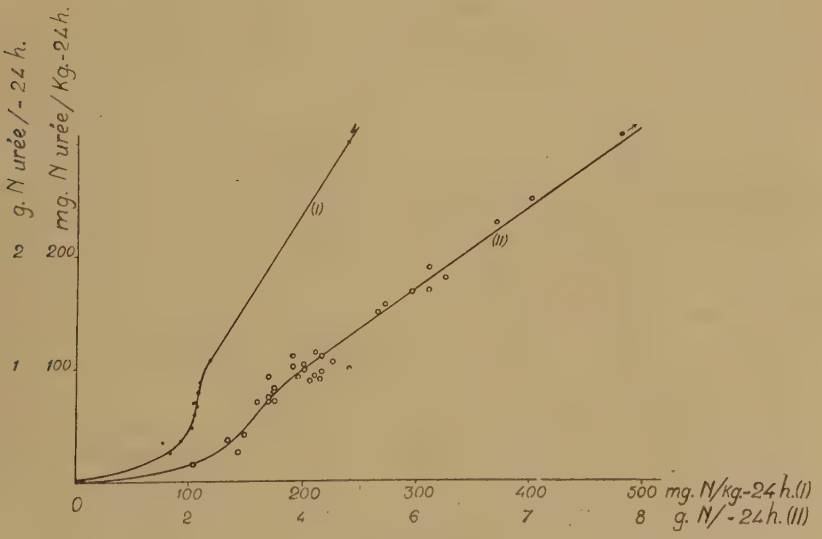


FIGURE 5.

Intensité du rejet de N urée en fonction de l'intensité de la perte azotée totale.

(I). Rats I, II, III, IV, V.
(II). Sujet de SMITH : Homme de 64 kg.

Traçons la courbe représentative des quantités d'azote uréique rejetées par kilogramme d'animal en fonction de l'intensité de la perte azotée totale (fig. 5). Elle part en forme d'S, présentant un point d'inflexion pour une intensité voisine de 160 mg. N et un rejet uréique de 58 mg. N environ par kg.-24 h., (soit 36 p. 100) pour nos Rats de 300 g. ; puis, au dessus de 220 mg. N rejetés par kg.-24 h., elle s'élève rectiligne. L'existence d'un point d'inflexion signifierait que le rapport des variations de l'azote uréique et de l'azote total n'est pas constant, qu'au-dessous d'un certain niveau de dégradation, l'urée varie plus vite que l'azote total. Quels corps naissent à sa place ?

A côté de la courbe que nos points expérimentaux nous permettaient de tracer (courbe I, fig. 5), nous avons tracé la courbe représentative des résultats de l'expérience de Smith [16] (Courbe II, fig. 5). L'expérience de Smith offre ceci de particulier, que le poids du sujet demeure invariable — intensité et grandeur de la dépense se confondent — ; que les rejets de créatinine et d'acide urique sont constants, c'est-à-dire que seules les autres formes d'azote, azote ammoniacal et azote indéterminé pourraient, par leurs variations, faire infléchir la courbe de N urée en fonction de N total. Or, comme cela se produit quand il s'agit de nos Rats, cette courbe s'infléchit nettement, au voisinage de 2,10 g. N et 0,7 g. N urée rejetés (soit 33 p. 100) pour un homme de 64 kg. ; elle épouse la ligne droite quand le sujet rejette plus de 2,8 g. N. Les courbes I et II, obtenues avec le Rat et avec l'Homme, sont donc parfaitement semblables. Et puisque, dans l'expérience de Smith, seuls de l'azote ammoniacal et de l'azote indéterminé peuvent prendre naissance à la place de l'urée, voyons donc à comparer l'excrétion uréique de nos Rats avec leur excrétion d'azote aminé et ammoniacal, ce que l'on fera par l'étude du coefficient d'oxydation protidique, et avec l'importance de leur azote indéterminé.

δ) *L'azote non caractérisé.* — Quand on a dosé l'urée, l'azote aminé, l'ammoniac, les corps puriques et créatiniques, on sait bien ne pas connaître toute la répartition de l'azote urinaire. On appelle azote indéterminé la différence entre la grandeur trouvée pour N urinaire total et la somme des grandeurs assignées par le dosage à l'excrétion des diverses formes d'azote recherchées. Dans une urine normale, cet azote indéterminé n'est qu'une part infime de l'azote total ; il n'en est plus de même dans le métabolisme endogène minimum, où il prend une incontestable importance.

Certes, la valeur qu'on trouve à l'azote indéterminé est sujette

à la grave critique de renfermer une erreur égale à la somme des erreurs absolues faites sur N total et tous ceux de ses constituants que l'on a dosés. Et s'il n'était question que d'une valeur faible, comparable à l'erreur absolue que l'on peut faire sur elle, on ne pourrait légitimement s'attarder à discuter de sa signification.

Reprenant les rapports d'analyse, on peut estimer, et nous l'avons fait largement dans les quelques exemples suivants, l'erreur qui, dans chaque cas, a pu entacher chaque dosage, retentir sur N indéterminé.

	Jours	N indéterminé par 24 h. (mg.)	N indéterminé/N total en p. 100
Rat I....	57-60	— 2,3 ± 3,5	< 0 à 3
Rat II...	19-22	11,5 ± 2,4	14 à 23
Rat IV..	41-44	4,85 ± 1,5	8,5 à 13,5
Rat IV..	45-48	18,2 ± 2,2	33 à 44
Rat V...	15-22	12,2 ± 1,7	28 à 29
Rat V...	23-28	11,8 ± 1,7	27 à 37
Rat V...	29-31 $^1/_2$	4,85 ± 1,55	6,5 à 18

La valeur exacte de l'azote indéterminé oscille évidemment dans une marge assez grande, mais elle ne saurait rester enclose à l'intérieur des limites d'erreurs expérimentales que si elle est réellement faible.

On peut dire, au sujet du Rat V, que l'azote indéterminé a nettement diminué à partir du vingt-neuvième jour, passant alors d'une valeur comprise entre 10 et 14 à une valeur comprise entre 4 et 7 ; on peut dire, de manière générale, que l'azote indéterminé n'a pas, au cours du jeûne protéique, une grandeur invariable, mieux encore, qu'il varie chez les quatre sujets II, III, IV, V, de semblable façon.

Si l'on excepte les tout premiers jours du jeûne protéique pour les Rats II et III, tous deux animaux ayant passé directement d'un régime mixte au régime glucidique tandis que le Rat V est resté vingt-quatre heures à la diète hydrique entre ces deux régimes, on voit que l'azote indéterminé est, en valeur absolue et à plus forte raison, en valeur relative, maximum dans la période d'état.

Ces constatations sont, en ce qu'elles concernent la période d'état, en parfait accord avec les résultats enregistrés par Smith [17], par Robison [13] sur l'Homme, et dont nous avons relevé et rapporté ci-dessous quelques uns.

	Jour du jeûne protéique	N total g.	N urée g.	N des amino acides (libres) g.	N NH_3 g.	N acide urique g.	N créatinine g.	N restant g.	En p. 100 de N total					
									N urée	N des amino acides	N NH_3	N acide urique	N créatinine	N restant
Smith [17]...	1	11,78	9,61		0,54	0,17	0,66	0,80	81,6		4,6	1,4	5,6	5,9
	3	4,56	3,02		0,70	0,10	0,62	0,12	66,2		15,4	2,2	13,6	2,6
	19	2,13	0,78		0,36	0,12	0,56	0,31	36,0		16,9	5,6	26,3	26,3
	23	1,86	0,37		0,29	0,14	0,59	0,47	20,0		15,6	7,5	31,7	25,2
	24	1,68	0,29		0,16	0,13	0,56	0,54	17,3		9,5	7,7	33,3	32,2
	25	1,58	0,35		0,23	0,11	0,56	0,33	22,1		14,5	7,0	35,4	21,0
Robison [13].	11	2,13	1,08	0,05	0,21	0,07	0,43	0,29	50,7	2,3	9,9	3,3	20,2	13,6
	11	1,99	0,74	0,04	0,35	0,07	0,50	0,29	37,2	2,1	17,6	3,5	25,1	14,5

On ne peut donc négliger l'azote indéterminé dans l'étude du métabolisme azoté endogène minimum. Et la question se pose irrésistiblement, de la nature de cet azote indéterminé, de sa signification profonde dans les processus de la dégradation protéique conditionnée par une carence protéique aussi parfaite que possible.

Nous avons été frappé par le fait que cet azote indéterminé, grandeur variable, est précisément maximum quand l'azote uréique est le plus effondré, quand le rapport N urée/N total nous semble être plus bas que ne le commanderait le maintien du niveau d'excrétion des autres composés azotés urinaires ; et nous nous demandons s'il ne faut pas voir dans l'azote indéterminé au moins une forme d'azote susceptible de compenser l'extrême faiblesse de l'urée.

On peut penser que l'effacement de l'urée n'est qu'apparent, qu'elle nous échappe partiellement dans la mesure où elle pourrait se fixer sur des acides organiques, déchets de l'alimentation glucidique.

Mais ne doit-on pas plutôt croire que l'azote indéterminé n'augmente, quand la dégradation s'abaisse au-dessous d'un certain niveau, que parce que le produit réel de l'uréification devient alors singulièrement médiocre ? Ce que l'on peut concevoir de différentes manières.

Si la proportion d'azote uréifiable est moindre dans la dégradation endogène minimum que dans les métabolismes contingents, la proportion d'azote uréifié le sera aussi ; pourtant, quel que soit le mode d'attaque, les albumines endogènes ne peuvent libérer que des produits uréifiables, tout comme le font les albumines exogènes, car tous les groupements α aminés, ceux de la guanidine, de l'imidazol, de la proline etc... le sont. Mais ils peuvent l'être avec une inégale facilité ; il conviendrait donc de faire une étude comparée de leur résistance à l'uréification, et de rechercher si les plus résistants échappent précisément aux dosages que nous avons faits.

Si de nouveaux mécanismes sont conditionnés et mis en jeu lors de l'inanition protéique, une part de l'azote métabolisé, normalement uréifiée, peut ne pas subir la transformation habituelle et se trouver déviée sur une autre route, dont nous ignorons les étapes et ne savons pas trouver le terme dans l'urine ? Une expérience permettrait peut-être de donner corps à cette dernière hypothèse. Si, véritablement, l'action dynamique spécifique réside dans le coût des transformations subies par la partie azotée des acides aminés (Terroine et Bonnet [20]), ne variera-t-elle

pas au cours de l'inanition protéique, trahissant par là le déroulement d'opérations d'un type nouveau, anormal. Mais la réponse ne serait univoque que si elle devait être affirmative. Car nous ignorons les points précis — et par suite, leur position relative — où dans la chaîne des transformations, d'une part l'action dynamique spécifique prendait naissance, d'autre part l'azote qui engendrera l'azote indéterminé, s'écarterait de la voie qui mène à l'urée.

Dans ces deux derniers cas, on pourrait donc avoir affaire, soit à une déviation du métabolisme de l'urée, soit à une diminution de l'uréification et il faudrait attribuer l'azote indéterminé à des composés anormaux, ou à des composés résiduels d'une oxydation incomplète, témoins d'une transformation moins poussée de la molécule albuminoïde.

Or, parmi les dosages que nous avons effectués, il en est un qui conduit à une expression incomplète des formes azotées qu'il atteint et de plus, difficile à expliciter. L'azote aminé n'est pas toujours tout l'azote des corps auxquels il appartient, mais seulement celui de cet azote qui réagit avec l'acide nitreux ou le formol. Quand on dose l'azote aminé total de l'urine, on touche les acides aminés libres ou engagés dans des combinaisons simples — peptides inférieurs, acide hippurique, on touche le groupe des acides oxyprotéiques ; mais on est amené à ne pas compter toute une fraction de l'azote des acides aminés si parmi eux figurent le tryptophane, l'histidine, l'arginine ou la proline ; des acides oxy-, antoxy-, alloxyprotéiques et de l'urochrome, dont on sait que l'azote formoltitrable est, après hydrolyse fluorhydrique, respectivement de 41, 22, 68 et 24 p. 100 de leur azote total (Bondzynski [4]). Et cette fraction peut ainsi être importante, aller de 1/3 à 4/5, et expliquer au moins une forte part, sinon la quasi totalité de l'azote indéterminé. Remarquons que dans cette hypothèse où des acides aminés ou oxyprotéiques constitueraient une grande partie de l'azote indéterminé, celui-ci aurait une valeur dont la limite est donnée par la valeur de N aminé total, soit deux à quatre fois cette valeur ; en particulier, l'azote indéterminé de Smith [16], qui contient tout l'azote aminé, n'aurait pu être réduit que de 1/3 ou de 1/5 de sa valeur par le dosage de N aminé total.

Mais tant qu'on n'aura pas isolé ces corps, dosé directement tout leur azote et montré que la part qui en échappe à notre évaluation équivaut à l'azote indéterminé ou s'en rapproche sensiblement, la place reste libre pour toute hypothèse. Mais celle des acides oxyprotéiques valait dès maintenant d'être envisagée, car

ces corps sont faits de grosses molécules, nées d'une désintégration et d'une oxydation simultanées de la molécule albuminoïde et se rapprochant d'elle par leur constitution ; de plus, existant dans l'urine normale de Chien, ils se trouvent en plus grande quantité quand le Chien a subi une intoxication phosphorée, c'est-à-dire quand ses oxydations ont été troublées (Bondzynski [4]). Or, toute l'étude de l'azote indéterminé, des conditions qui le font augmenter, nous a conduit précisément à l'idée que l'uréification ne se fait pas aussi aisément aux niveaux très bas du métabolisme azoté que dans les métabolismes ordinaires normaux.

On constate, d'ailleurs, que lorsqu'un animal en état d'inanition protéique, depuis peu de temps il est vrai, reçoit une albumine, un acide aminé, il est capable de les uréifier sinon totalement, du moins quasi totalement ; il faut donc se demander ce que devient alors, en valeur absolue, l'azote indéterminé, s'il disparaît ou s'il reste constant, et il faut se le demander aux différentes époques du jeûne protéique. Peut-être verrait-on la grandeur de l'azote indéterminé varier en fonction du rapport qui existerait entre les quantités d'azote, de glucides et de lipides métabolisées.

γ) *Le coefficient d'oxydation protidique.* — L'examen des variations du coefficient d'oxydation protidique, c'est-à-dire du rapport N urée/N urée + N aminé + N NH_3, montre qu'il évolue parallèlement au rapport N urée/N total. Il est extrêmement affaibli, tombé de 90 à 60 et même 50 p. 100 quand, à la fin de la période d'état, l'intensité de la dégradation a atteint ses valeurs les plus faibles ; à la fin du jeûne, alors que le métabolisme azoté reprend une nouvelle ampleur, il subit une augmentation réelle et importante ; toutefois, ce n'est que tout à l'approche de la mort, qu'il atteint les valeurs élevées, caractéristiques des métabolismes contingents étudiés par Terroine et Mlle Boy [21]. On n'observe, en effet, des coefficients d'oxydation protidique de 90 que chez le Rat II, parce que chez cet animal seulement, la dernière analyse a porté exactement sur ses deux derniers jours de vie ; si l'on n'y prenait garde, on serait tenté de conclure que le relèvement prémortel du niveau de la dégradation azotée s'accompagne d'un relèvement du degré des oxydations qui est moindre dans le cas du jeûne protéique que dans le cas du jeûne total.

Mais si l'on place, quel que soit le moment du jeûne, qu'il s'agisse du jeûne total ou simplement protéique, les valeurs du coefficient d'oxydation protidique en face des valeurs de l'intensité de la dépense azotée, on voit celles-ci commander celles-là (fig. 6).

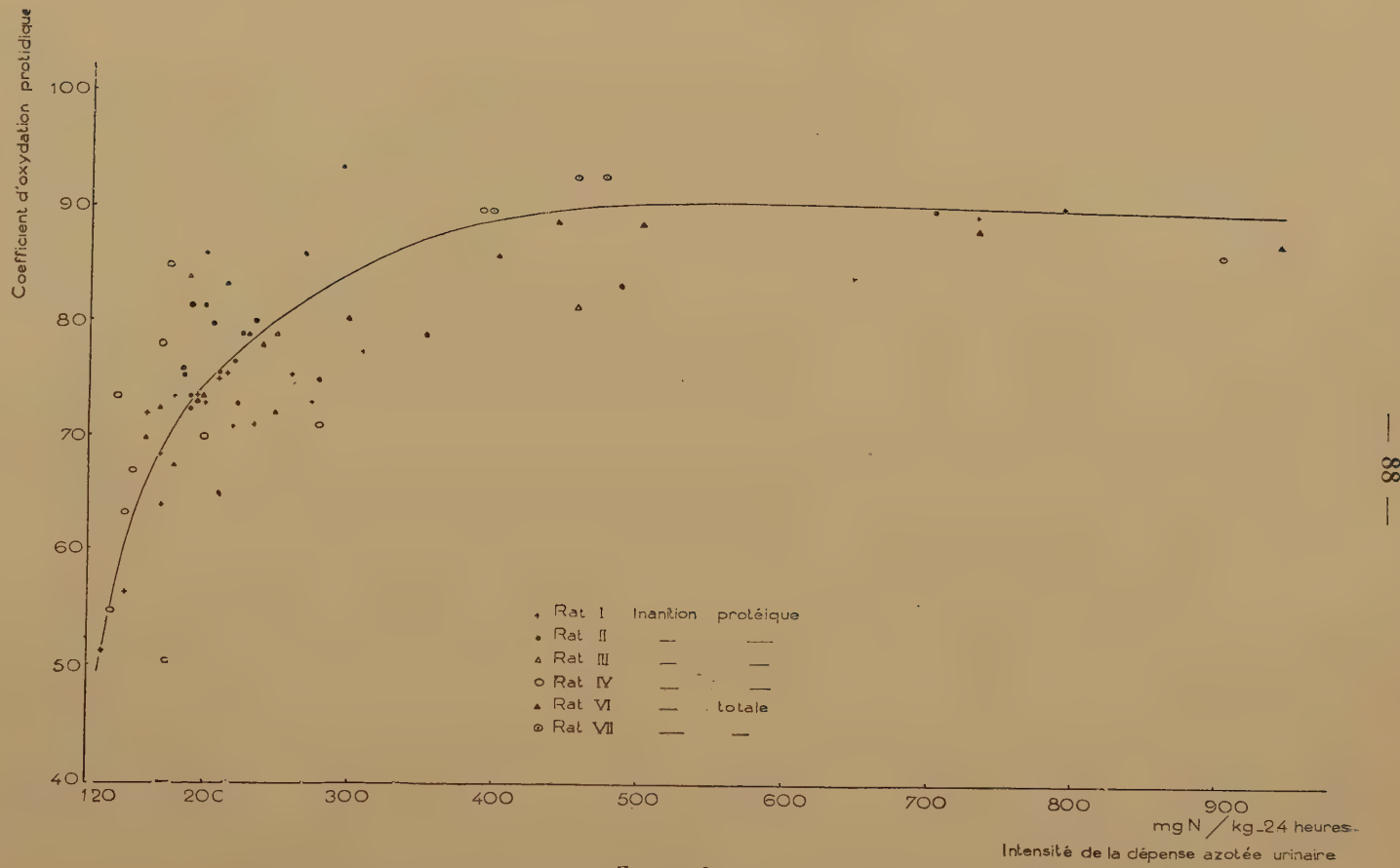


FIGURE 6.

Coefficient d'oxydation protidique en fonction de l'intensité de la perte azotée urinaire.

Toutefois, une restriction — qui ne vaut pas pour la période prémortelle où l'azote indéterminé est faible — s'impose pour la période d'état : tant que le problème de la nature de l'azote indéterminé ne sera pas résolu, un doute planera sur la signification de la chute de l'urée et celle, simultanée, du coefficient d'oxydation protidique. Cependant, si l'azote indéterminé devait être reconnu pour une forme d'azote de même degré d'oxydation que l'urée, il devrait figurer au numérateur et au dénominaetur et l'on verrait la valeur du coefficient d'oxydation protidique demeurer liée à l'intensité de la dégradation et baisser avec elle ; sinon, on ne peut guère imaginer qu'une forme d'azote moins oxydée que l'urée, comme le seraient les acides aminés ou oxyprotéiques, qui devrait donc figurer au dénominateur et renforcer les conclusions ci-dessus.

Tel qu'il est, le coefficient d'oxydation protidique montre que, au fur et à mesure que l'intensité de la dégradation azotée baisse, l'urée perd de l'importance dans le groupe des déchets protidiques au profit de l'ammoniac et de l'azote aminé, qui tous deux n'existent dans l'urine que par l'imperfection de l'uréogénèse.

⁂

Des résultats livrés par l'analyse de la perte azotée urinaire dans le jeûne protéique, quelles conclusions se dégagent, que peut-on tirer pour répondre aux questions que nous nous sommes posées ?

1. *Intensité de la dégradation et répartition de la perte azotée ; intensité et degré des oxydations.* — La physionomie de la perte azotée urinaire se modifie tout au long du jeûne protéique, lentement mais avec continuité.

Dans la période d'état, l'intensité est très faible ; la répartition urinaire se présente sous les traits définis comme étant caractéristiques d'une oxydation très médiocrement poussée ; et plus l'intensité faiblit et plus ces traits se précisent : la créatinine prend une place de plus en plus importante, ainsi que l'excrétion purique ; l'azote ammoniacal et l'azote aminé ont une excrétion relative élevée ; mais la créatine disparaît, l'urée tombe, les coefficients d'oxydation protidique et purique s'abaissent, l'azote indéterminé s'élève et apparaît comme pouvant être un produit résiduaire d'une oxydation incomplète. Les phénomènes inverses caractérisent la période de transition et la période prémortelle.

Le jeûne protéique fait donc subir à la composition azotée de l'urine une évolution nette, étroitement liée à l'ondulation large

de l'intensité de la dégradation par la règle qui fait aller de pair intensité et degré des oxydations.

De plus, l'examen détaillé de la répartition, — telle qu'elle est donnée par chaque analyse —, montre que toute tentative d'élévation ou de recul de l'intensité de la dépense s'accompagne de l'apparition ou de l'effacement de tous les signes d'une dépense venant en addition à la dépense minimum.

Et l'on peut dire que, de manière assez précise, le taux de chaque constituant urinaire est déterminée une fois l'intensité donnée. Et cela est vrai pour le jeûne protéique et pour le jeûne total : les valeurs du coefficient d'oxydation protidique fournies par le Rat VI, soumis à l'inanition complète, se placent parfaitement sur la courbe représentative des variations de ce coefficient en fonction de l'intensité de la dégradation chez les Rats II, III, IV et V, soumis à l'inanition protéique. Dans l'un et l'autre de ces régimes de nutrition, les processus fondamentaux du métabolisme azoté obéissent aux mêmes lois, puisqu'une même relation existe entre la répartition de la perte azotée et son intensité.

Mais alors, qu'est-ce donc qui détermine l'intensité de la dégradation azotée dans les métabolismes endogènes, qui lui fait décrire dans l'inanition totale et dans l'inanition protéique, les courbes que nous connaissons ?

L'intensité de la dépense est-elle, directement ou indirectement sous la dépendance de régulateurs, les uns excitant, les autres déprimant le métabolisme azoté. Leurs concentrations respectives, résultant, à tout moment, de la réserve qu'en possédait initialement l'organisme, de leur vitesse de disparition, des possibilités de leur formation à partir des éléments protidiques libérés dans les métabolismes endogènes, pourraient faire que l'influence des premiers s'accrût devant celle des seconds, d'abord prédominante.

La qualité du besoin intervient-elle ? Le simple jeu du choix des éléments indispensables au milieu des éléments de désintégration de la molécule albuminoïde, peut faire varier la quantité des déchets banaux, donc, avec elle, la dépense totale.

Toutefois, on peut chercher au moins une déterminante de l'intensité de la dégradation azotée endogène ailleurs que dans le seul métabolisme azoté ; on peut la chercher dans l'importance relative des métabolismes ternaires, glucidique et lipidique.

En effet, il est de donnée courante que l'on n'amène la dépense azotée à son minimum par un régime strictement ternaire que si ce régime ne contient pas trop de lipides ; l'intensité de la dé-

gradation s'élève immédiatement quand l'inanition complète remplace une brève inanition protéique ; elle est beaucoup plus forte dans la période d'état du jeûne total que dans celle du jeûne azoté, sans pourtant y être contrainte par la nécessité de faire appel aux albumines pour la couverture des besoins énergétiques puisque la réserve grasse est suffisante pour permettre aux protides de participer, pendant un long temps, dans une mesure faible mais égale, à la couverture d'une dépense constante (Mme Synephias [18]). La consommation des lipides retentit donc sur la grandeur de la perte azotée ; d'autre part, elle est nécessaire puisque l'ingestion abondante de glucides n'épargne nullement la réserve grasse. Le profil de la courbe de disparition des réserves grasses peut être en relation avec les variations de l'intensité de la perte azotée dans les métabolismes endogènes.

Quoi qu'il en soit, il est remarquable que cette interdépendance entre le degré et l'intensité des oxydations permette à l'organisme de lutter contre la carence azotée, que la cause qui l'oblige à s'user sans compensation par un apport exogène, appelle précisément les mécanismes qui tendent à s'opposer à une usure rapide. Mais cela rend assez vain l'espoir de trouver dans la seule étude des variations de la répartition azotée urinaire des renseignements sur le sort des albumines tissulaires dans les métabolismes endogènes, sur les causes d'une mort provoquée par un jeûne total ou protéique ininterrompu.

2. *Le sort des albumines tissulaires.* — Dans la période d'état, la proportion de la créatinine, celle de l'allantoïne s'élèvent : cela peut traduire, pour une perte azotée égale, un arrachement plus important des acides aminés susceptibles de donner naissance aux corps créatiniques et puriques.

Nous avons vu que l'allure prise, en fin du jeûne, par l'ammoniurie, peut parler en faveur d'un rejet sulfuré accru, donc d'un démembrement progressif des albumines tissulaires. Mais il n'est pas dit, bien au contraire, qu'il suffise à un acide aminé d'être en liberté dans l'organisme pour engendrer toujours obligatoirement, quelles que soient les conditions actuelles de fonctionnement de l'organisme, les mêmes corps dans la même proportion et il faut, en tout cas, se garder de le tenir pour établi tant qu'une étude systématique du sort de chaque acide aminé n'aura pas été faite.

Beaucoup plus suggestive que la répartition de l'azote urinaire, telle que nous l'avons suivie, serait la recherche dans l'urine des éléments caractéristiques de chaque acide aminé : ainsi, du soufre pour la cystine, de leur noyaux pour les acides cycliques et hétérocycliques, et cela durant tout le jeûne protéique.

Enfin, la révélation de la nature de l'azote indéterminé fournirait peut-être de précieux renseignements.

3. *Les signes précurseurs et les causes de la mort.* — On voit, avant la mort, la courbe de poids s'arrêter quelques jours durant en un plateau, puis descendre tout à coup très vite, la créatinine tomber fortement ; en même temps la dépense s'intensifie, la créatine, l'urée, l'ammoniac s'élèvent fortement. Tous ces symptômes s'observent au mieux chez le sujet II ; ils ne sont que l'exagération des caractères de la période prémortelle et comme leur aggravation est plus ou moins brusque et nette, comme les animaux restent vifs et se nourrissent jusqu'à la dernière minute, on se laisse toujours surprendre par l'échéance de la mort.

Aucun signe constant, tiré de la composition de l'urine au moment de la mort, ne renseigne sûrement sur les causes de cette mort. Le taux de l'azote aminé, élevé chez le Rat III où il est de 10,2 p. 100, est très bas chez les autres, de 2,5 ; 3,7 ; 4,3 et 5,2 p. 100 chez les Rats I, III et V, très faible chez le Rat II, ne révèle pas non plus un débit et une désamination systématiquement considérables de substances aminées à travers le rein, une acidose provoquant brusquement la mort. La doctrine de Schulz [15], de Caspari et Stilling [6] doit donc être écartée.

D'ailleurs, l'oxydation des déchets protéiques s'élève au cours de la période prémortelle et, bien loin de régresser à l'heure de la mort, va encore plus loin. Les valeurs des coefficients d'oxydation protidique et purique sont aussi forts que dans l'inanition totale ou lors d'une alimentation riche en protides. La mort ne saurait donc être due à une diminution du pouvoir oxydant des cellules.

4. *Validité de la loi de* Terroine et Sorg-Matter. — La comparaison des valeurs données par nos cinq sujets à l'intensité de leur dépense azotée les montre inégales. Pourtant ces cinq sujets étaient de taille comparable, ont reçu la même alimentation, ont été traités en tous points d'identique manière : le Rat I n'en montre pas moins une dépense qui ne peut s'abaisser au-dessous de 230 g. N par kg.-24 h., qui est le plus généralement supérieure ou à peu près égale à 300 mg. N par kg.-24 h. ; au contraire, le rat V parvient pendant de longs jours à ne dépenser que 140 à 150 mg. N par jour et par kilogramme. Mais chez le Rat I ,la répartition urinaire est bien celle d'une perte azotée déjà intense ; chez le Rat V, elle est celle d'une perte azotée parvenue à un niveau très bas. Ainsi, quand on a réuni toutes les conditions qui nous semblent pouvoir permettre l'atteinte du niveau minimum de dépense, des facteurs dont nous ne sommes pas maîtres

font qu'il n'en est pas toujours rigoureusement ainsi, que certains animaux parviennent mieux que d'autres à économiser leur azote. Et l'on s'explique ainsi que la loi de TERROINE et SORG-MATTER [26], considérée comme une loi des tailles régissant la dépense azotée, puisse présenter les aberrations intraspécifiques qu'a signalées Mme ROCHE [14]. Il y a d'ailleurs tout lieu de penser que la dépense énergétique de nos animaux a présenté des différences parallèles à celle de la dépense azotée, les mêmes aberrations à une loi des tailles.

Au surplus, la véritable portée de la loi de relation des dépenses énergétique et azotée ne réside pas dans sa validité intraspécifique ; elle est dans sa validité interspécifique, là où les légers écarts que fait la dépense azotée — tout comme la dépense énergétique d'ailleurs — à une loi des tailles ne comptent plus.

Il ne faut donc pas demander à la dépense azotée d'obéir plus servilement à une loi des tailles que ne le fait la dépense énergétique et il suffit de la remarquable constance de la valeur du rapport trouvé par SMITS [17], de sa parfaite concordance avec celle précédemment établie par TERROINE et SORG-MATTER [26] pour donner un nouvel et ferme appui à la loi énoncée par ces auteurs.

5. *Conséquences pratiques de l'évolution de la perte azotée dans le jeûne protéique.* — Chez les Rats II, III, IV, V, la période d'état est assez longue pour que puisse s'étendre sur elle une expérience devant durer de quinze à vingt jours.

Examinons, pour chacun de ces quatre animaux, les valeurs de l'azote urinaire et de ses constituants durant les vingt premiers jours de la période d'état, c'est-à-dire environ entre les septième et vingt-cinquième jours du jeûne protéique. La perte azotée subit régulièrement, avec les jours qui passent, un déclin léger, imperceptible même chez le Rat II ; ceux des corps qui la constituent et que nous dosons, décroissent tous, mais ne lui réclament pas toujours une part égale. Peut-on, dans l'intervalle de temps précisé, leur accorder de glisser assez régulièrement, chacun avec une vitesse propre, vers des valeurs plus basses ? Quand on trace, en fonction du temps, la courbe représentative de l'excrétion d'un composé urinaire donné, il semble que oui. Mais cette courbe laisse de part et d'autre de son tracé des points expérimentaux aberrants, éliminant les inégalités des mictions, du fonctionnement rénal ; or, les périodes que l'on découpe dans une expérience pour les comparer entre elles ne sont pas délimitées sans arbitraire, et le commencement ou la fin de l'excrétion de tel corps peut n'être pas situé dans la période où ce corps a réellement été élaboré par l'organisme.

TABLEAU

Rat n° I....	Excrétion quotidienne moyenne durant les jours 12 à 15, trouvée. .... Excrétion quotidienne moyenne durant les jours 12 à 15, calculée d'après celle des jours 8 à 11 et 16 à 19..... .... Différence = erreur entraînée sur l'estimation d'un rejet supplémentaire éventuel provoqué durant les jours 12 à 15 .....
Rat n° II...	Excrétion quotidienne moyenne durant les jours 15 à 22, trouvée..... Excrétion quotidienne moyenne durant les jours 15 à 22, calculée d'après celle des jours 8 à 14 et 23 à 26.... ..... Différence = erreur entraînée sur l'estimation d'un rejet supplémentaire éventuel provoqué durant les jours 15 à 22.....
Rat n° III ..	Excrétion quotidienne moyenne durant les jours 15 à 18, trouvée ..... Excrétion quotidienne moyenne durant les jours 15 à 18, calculée d'après celles des jours 8 à 14 et 19 à 22..... ..... Différence = erreur entraînée sur l'estimation d'un rejet supplémentaire éventuel provoquée durant les jours 15 a 18.....
Rat n° IV...	Excrétion quotidienne moyenne durant les jours 16 à 23, trouvée..... Excrétion quotidienne moyenne durant les jours 16 à 23, calculée d'après celle des jours 8 à 15 et 24 à 31... .... Différence = erreur entraînée sur l'estimation d'un rejet supplémentaire éventuel provoqué durant les jours 16 a 23 .....
Rat n° V ...	Excrétion quotidienne moyenne durant les jours 15 à 22, trouvée ..... Excrétion quotidienne moyenne durant les jours 15 à 22, calculée d'après celle des jours 7 à 14 et 23 à 28... .... Différence = erreur entraînée sur l'estimation d'un rejet supplémentaire éventuel provoqué durant les jours 15 à 22..... ....

XII.

N total	N urée	N aminé	N NH_3	N allantoïne	N acide urique + bases puriques	N créatinine	N créatine
67,0	35,6	2,6	3,6	8,4	0,51	5,30	1,4
68,6	38,3	2,75	2,9	8,9	0,62	5,45	1,7
— 1,6	— 2,7	— 0,15	+ 0,7	— 0,5	— 0 11	+ 0,35	— 0,3
	— 2,15			— 0,61		+ 0,05	
52,5	22,8	4,2	4,7	5,8	1,22	3,97	1,4
51,6	22,8	5,3	4,2	4,0	0,66	3,71	0,8
+ 0,9	0	— 1,1	+ 0,5	+ 1,8	+ 0,56	+ 0,26	+ 0,6
	— 0,6			+ 2,36		+ 0,86	
59,5	27,5	4,0	4,5	6,4	1,22	4,55	0,65
60,7	29,4	4,65	4,5	5,7	1,22	4,75	0,9
— 1,2	— 1,9	— 0,65	0	+ 0,5	0	— 0,2	— 0,25
	— 2,55			+ 0,7		— 0,45	
44,6	17,7	3,25	3,7	5,1	0,85	4,52	0,83
49,5	21,3	3,19	3,75	7,6	0,85	4,66	0,84
— 4,9	— 3,6	+ 0,06	— 0,05	— 2,5	0	— 0,14	— 0,01
	— 3,6			— 2,5		— 0,15	
36,5	9,3	3,05	0,82	5,65	0,40	4,91	0,09
41,6	13,6	3,0	2,4	4,93	0,47	4,88	0,12
— 5,1	— 4,3	+ 0,05	— 1,58	+ 0,72	— 0,07	+ 0,03	— 0,03
	— 5,85			+ 0,65		0	

Supposons que, connaissant les excrétions moyennes A et C d'un constituant azoté de l'urine pendant les *a* premiers jours et les *c* derniers jours de cette époque du jeûne protéique qui va du septième au vingt ou vingt-cinquième jour environ, nous désirions présumer la valeur B qu'elle a eue pendant les jours intermédiaires. Admettant que l'excrétion de ce constituant a subi une variation rectiligne, on obtient la valeur B par un calcul simple, qui, si autant de jours précédent et suivent la période intermédiaire, (a = c), se ramène à faire : $B = \frac{A + C}{2}$; sinon est le suivant : $B = \frac{A\,(b+c) + C\,(b+a)}{(b+c) + (b+a)}$.

Ce calcul a été fait pour les Rats II, III, IV, V, les périodes *a*, *b* et *c* ayant été délimitées au hasard ; les résultats de ce calcul sont confrontés dans le tableau XII avec les résultats réels correspondant à la période B.

Et, bien que dans le cours de son jeûne protéique, il n'existe pas à proprement parler de période d'état, on a fait de même pour le Rat V, car on ne peut dire, *a priori*, comment un animal supportera le jeûne protéique.

α) *Déchets du groupe protidique.* — Les erreurs faites dans la présomption de N aminé et N ammoniacal sont de tous sens, aussi bien par excès que par défaut. Elles commandent de ne conclure aux effets d'une intervention expérimentale sur N aminé et N ammoniacal que si ces effets sont systématiquement de même sens et importants.

La règle est que l'on fasse sur N total et N urée, N total et N des déchets protidiques, des erreurs de même sens, de grandeur comparables, le plus fréquemment erreurs par excès. On sera donc le plus souvent conduit à diminuer la valeur des excrétions supplémentaires de l'une ou l'autre de ces formes d'azote, qui seraient provoquées expérimentalement dans la période *b*.

Cela pourra masquer une faible production d'urée ; cela faussera le rapport des excès de N urée ou de N protidique aux excès de N total lors d'une appréciable formation d'urée ou de déchets protidiques. Ce rapport sera trouvé correct, trop faible ou trop élevé suivant que l'erreur relative commise sur l'excès de N uréique ou protidique sera égale, inférieure ou supérieure à celle commise sur l'excès de N total, mais il faut dire aussi que les erreurs étant de même sens et sensiblement égales pour l'urée ou les déchets protidiques et pour N total, l'erreur finale sur le rapport des excès trouvés en sera diminuée.

En tous cas, il conviendra de multiplier les expériences, de

tâcher à obtenir de forts excès de N total, soit que l'on veuille savoir si, oui ou non, tel corps peut engendrer des déchets protidiques (cas des substances puriques et créatiniques), soit que l'on veuille comparer les aptitudes à l'uréification de substances fortement uréogènes (acides aminés).

β) *Déchets du groupe créatinique.* — Dans la période d'état, où la créatinine baisse proportionnellement au poids, qui lui-même décroît à peu près rectilignement, où la créatine est nulle ou à peine existante, on prévoit assez bien l'excrétion créatinique totale. L'erreur commise sur la prévision de cette excrétion aurait été, en p. 100, de — 1 ; — 16 ; + 8 ; +3 et 0 pour les Rats I, II, III, IV et V. Elle est donc faible, sauf pour le Rat I et de signe quelconque.

γ) *Déchets du groupe purique.* — Ce sont eux qui varient avec le plus de caprices. L'écart entre les valeurs réelles et les valeurs supposées atteint encore, quand il est le moins élevé, + 7 ; — 9 ; — 10 p. 100 (Rats I, III et V). Les prévisions sont très mauvaises pour les Rats II et IV. Sans doute, les résultats fournis par le grand nombre de Rats dont nous avons eu l'occasion de suivre l'excrétion purique, nous incline-t-elle à penser que ces deux sujets sont particulièrement choisis sans bonheur. Mais cela montre la nécessité de ne conclure à une formation de purines réelle, si on croit en apercevoir une, que si elle apparaît systématiquement, dans un grand nombre d'expériences (cas des acides aminés).

En conclusion, lorsque l'on voudra procéder sur Rat à un essai quelconque — inanition, intoxication, métabolisme possible d'un corps donné — on conduira l'expérience de la manière suivante. On choisira, pour le soumettre au régime sans azote, un gros Rat, de 250 à 300 g. environ (sauf indication contraire) ; on réglera la fréquence des analyses à une analyse tous les deux ou trois jours. Délibérément, on éliminera les récoltes des cinq à six premiers jours ; puis l'on établira, dans une prépériode de quatre à six jours, la courbe d'excrétion de chaque composé azoté urinaire, ce que, après la période fondamentale qui durera aussi de quatre à six jours, l'on répétera pour la postpériode.

Si les courbes d'excrétion des divers composés urinaires obtenues dans les pré et postpériodes sont des segments d'une même droite, on a de bonnes chances de prévoir assez exactement l'excrétion de la période centrale ; sinon, des chances d'erreur pèseront sur la valeur qu'on calculera comme étant celle qu'atteinte chaque composé, donc sur les conclusions relatives aux effets

de l'intervention expérimentale. Théoriquement, des périodes plus brèves permettraient plus sûrement d'assimiler les courbes d'excrétion à des droites ; mais les irrégularités de sécrétion, le fait qu'un corps doit souvent être administré avec insistance pour engendrer certains déchets, commandent des périodes assez longues.

Un double écueil est à éviter : d'une part, on aura soin de prolonger assez longtemps la prépériode pour être assuré par l'analyse, que l'on est bien entré dans la période d'état et que l'on ne risquera pas de laisser inaperçue une augmentation éventuelle de l'azote urinaire ou de l'un ou l'autre de ses représentants. D'autre part, on n'attendra pas trop longtemps pour ne pas avancer trop loin dans la période d'état, là où l'évolution de la perte azotée précipite sa vitesse, et encore moins tomber dans la période prémortelle.

§ 4. — **Conclusions.**

L'excrétion azotée déterminée par un régime sans azote, imposé sans interruption jusqu'à ce que la mort s'ensuive, dénonce, par ses variations de grandeur et d'intensité, l'existence de trois phase dans le jeûne protéique : une phase de transition qui succède à l'alimentation mixte ; une phase d'état et une phase prémortelle, qui constituent essentiellement le jeûne azoté. L'intensité de la perte azotée urinaire (N urinaire par kg.-24 h.) décroît rapidement au cours de la première période, reste constante durant la seconde et, dans la dernière, augmente sans cesse jusqu'à la mort.

A l'intérieur de chacune de ces phases, la répartition des représentants urinaires ne cesse de se modifier, tout en gardant pour chacune d'elles, une physionomie caractéristique.

1° La perte azotée urinaire se présente, au travers du jeûne protéique, sous les traits suivants :

— La créatinine montre d'un bout à l'autre de l'expérience, une indépendance parfaite vis-à-vis de la grandeur de la perte azotée, diminuant légèrement et parallèlement au poids de l'animal.

— Au contraire, l'azote uréique, ammoniacal, aminé, de l'allantoïne et des bases puriques, de la créatine, se trouve sous la dépendance de la grandeur de la dégradation azotée.

2° Le fléchissement que l'écoulement de la période d'état détermine dans l'excrétion de ces dernières formes d'azote laisse à l'azote aminé et ammoniacal une importance à peu près constante, à l'azote de l'allantoïne, et surtout de la créatinine, une importance sensiblement accrue, mais celle qu'il concède à l'azote uréique est sans cesse en régression. Simultanément, et comme en complément de la chute de l'urée, l'écart entre la somme des valeurs trouvées expérimentalement pour les différentes formes d'azote étudiées et l'azote urinaire total grandit.

Il existe donc au moins une forme d'azote indéterminé, dont la valeur varie et dont l'importance peut atteindre 30-35 p. 100 de N total.

— Aux valeurs maxima de l'azote indéterminé correspondent précisément les valeurs minima de l'excrétion uréique. Comme nulle forme azotée autre que l'urée n'a perdu d'importance, on est amené à imaginer un balancement entre l'azote uréique et l'azote indéterminé, qui se manifesterait quand la dégradation endogène est devenue extrêmement basse, inférieure semble-t-il à 170 mg. N par kg.-24 heures environ.

3° Le taux de chaque constituant urinaire est assez exactement fonction de l'intensité de la dépense, et le même, que l'on s'adresse au jeûne protéique ou au jeûne total. C'est donc que, tout le long du jeûne, total ou seulement protéique, le degré des oxydations est fonction de leur intensité : il croît avec elle, rapidement d'abord, puis de moins en moins vite, et au delà de 400 mg. N par kg.-24 h., reste constant.

4° A cause de l'interdépendance qui existe entre degré et intensité des oxydations, l'étude de la perte azotée ne peut, à elle seule, renseigner sur le sort des albumines tissulaires dans le jeûne protéique.

5° Une modification nette de la répartition de la perte azotée coïncide avec le début de la période prémortelle. On voit s'estomper les traits caractéristiques de la dépense minimum et se préciser ceux des dépenses contingentes. C'est bien là un signe que l'organisme modifie alors quelque chose dans le cours des opérations métaboliques.

6° La mort n'est due : — ni à une autointoxication par des peptides ou des débris protidiques incomplètement oxydés, car le taux de N aminé total est le plus souvent très faible.

— ni à une diminution du pouvoir cellulaire d'oxyder les protides.

7° Les irrégularités que peut présenter intraspécifiquement la loi de TERROINE et SORG-MATTER ne restreignent pas son sens profond.

BIBLIOGRAPHIE.

1. ABDERHALDEN (E.) und REINBOLD (B.). — Der Abbau des Edestins aus Baumwollezamen durch Paukreassaft. *Ztschr. für. physiol. Chem.*, 1905, **46**, 159-175.
2. ASHWORTH (S.) and BRODY (S.). — Decline of endogenous nitrogen excretion per unit weight with increasing weight in growing rats, and its relation to the decline in basal metabolism. Decline in live weight nitrogen and energy metabolism with the advance of the period of nitrogen starvation and the influenne of live weight and of preceding level of protein intake on these declines and on the survival periods. *Research Bulletin*, 1933, **190** ; *Growth and developement*, XXVIII, 1-17.
3. BOY (Mlle G.). — La répartition des représentants urinaires du métabolisme azoté et sa signification physiologique. VI. L'inanition. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1934, **16**, 1009-1106.
4. BONDZYNSKI (S.). — Des acides oxyprotéiques et de leur rôle dans le métabolisme des albumines. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1925, **7**, 61-74.
5. CAHN (Th.). — Recherches de physiologie générale sur les variations des équilibres des constituants cellulaires au cours du développement embryonnaire et du jeûne. Constitution et évolution de la molécule des protides. Thèse. Paris, 1928.
6. CASPARI (W.) et STILLING (E.). — Der Eiweisstoffwechsel im Hunger. *Oppenheimer's Handbuch der Biochemie des Menschen und der Tiere.* 2° Aufl. VIII, 665-677.
7. DEUEL (H. J.), SANDIFORD (I.), SANDIFORD (K.), BOOTHBY (W. M.). — A study of the nitrogen minimum. The effect of sixtyhree days of a protein-free diet on the nitrogen partition products in the urine and on the heat production. *Journ. of biol. Chem.*, 1928, **76**, 391-406.

7 *bis* DEUEL (H. J.), SANDIFORD (I.), SANDIFORD (K.), BOOTHBY (W. M.). — The effect of thyroxin on the respiratory and nitrogen metabolism of a normal subject following prolonged nitrogen free-diet. *Journ. of biol. Chem.*, 1928, **76**, 407-414.

8. FOSSE (R.). — L'urée. *Les Problèmes biologiques.* Les Presses universitaires de France, 1928, Paris.
9. KREBS (H. A.). — Untersuchungen über den stoffwechsel der Amino-säuren im Tierkörper. *Ztschr. für physiol. Chem.*, 1933, **247**, 191-227.
10. PALMER (W. W.), MEANS (J. H.) and GAMBLE (K.). — Basal metabolism and creatinine elimination. *Journ. of biol. Chem.*, 1914, **19**, 239-244.
11. POLONOWSKI (M.), BOULANGER (P.) et BIZARD (G.). — Formation d'ammoniaque aux dépens des acides aminés dans le rein du chien *in vivo*. *C. R. Ac. Sc.*, 1934, **198**, 1815-1817.

12. Polonowski (M.) et Boulanger (P.). — L'élimination ammoniacale urinaire au cours des différents régimes azotés. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1929, **11**, 211-232.

13. Robison (R.). — Distribution of the nitrogen constituents of the urine on low nitrogen diet. *Biochem. Journ.*, 1922, **16**, 131-133.

14. Roche (Mme A.). — Inanition protéique, réserves azotées et constitution des protéines musculaires. *Thèse Fac. Méd. Marseille*, 1933.

15. Schulz (N.). — Beiträge zur Kenntniss des Stoffvechsels bei unzureichender Ernährung. *Arch. f. d. ges. Physiol.*, 1906, **114**, 419, 431, 439, 462.

16. Smith (M.). — The minimum endogenous nitrogen metabolism. *Journ. of biol. Chem.*, 1926, **68**, 15-31.

17. Smuts (D. B.). — The relation between the basal metabolism and the endogenous nitrogen metabolism, with particular reference to the estimation of the maintenance requirement of protein. *Journ. of nutrition*, 1935, **9**, 403-433.

18. Synephias (Mme S.). — La participation relative des protides et des lipides à la couverture des dépenses énergétiques dans l'inanition. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1937, **19**, 1037-1058.

19. Terroine (E. F.). — Contribution à la connaissance de la physiologie des substances grasses et lipoïdiques. *Ann. Sc. nat. Zool.*, 1919, série 40, IV, 1-397.

19 *bis*. Terroine (E. F.). — La répartition des représentants urinaires du métabolisme azoté et sa signification physiologique. VIII. Les règles fondamentales de l'étude du catabolisme azoté. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1936, **18**, 665-686.

20. Terroine (E. F.) et Bonnet (R.). — Le mécanisme de l'action dynamique spécifique. Réflexions sur les observations de M. Aubel et défense de notre doctrine. *Ann. Physiol. et Physicochim. biol.*, 1929, **5**, 268-294.

21. Terroine (E. F.) et Boy (Mlle G.). — La répartition des représentants urinaires du métabolisme azoté et sa signification physiologique. V. Le métabolisme protéique exogène. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1933, **15**, 1163-1220.

22. Terroine (E. F.), Mlles Boy (G.), Champagne (M.) et Mourot (G.). — La répartition des représentants urinaires du métabolisme azoté et sa signification physiologique. II. La dépense azotée endogène spécifique minima au cours de la croissance. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1933, **15**, 42-62.

23. Terroine (E. F.) et Champagne (Mlle M.). — La répartition des représentants urinaires du métabolisme azoté et sa signification physiologique. I. Fluctuations quotidiennes dans la dépense azotée endogène spécifique minima. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1933, **15**, 23-41.

24. Terroine (E. F.) et Champagne (Mlle M.). — La répartition des représentants urinaires du métabolisme azoté et sa signification physiologique. IV. Influence de la prédominance des générateurs d'acides sur la dépense azotée endogène minima. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1933, **15**, 235-261.

25. Terroine (E. F.), Mlles Champagne (M.) et Mourot (G.). — La répartition des représentants urinaires du métabolisme azoté et sa signification physiologique. III. La dépense azotée endogène spécifique minima chez les diverses espèces homéothermes. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1933, **15**, 203-234.

26. Terroine (E. F.) et Sorg-Matter (Mme H.). — Loi quantitative de la dépense azotée minima des homéothermes ; validité interspécifique. *Arch. int. Physiol.*, 1927, **29**, 121-132.

27. Terroine (E. F.) et Razafimahery (R.). — Le métabolisme du soufre dans l'inanition. *Ann. de Physiol. et de Physicochim. biol.*, 1935, **11**, 327-387.

28. Tigerstedt (R.). — Die Physiologie des Stoffwechsels, p. 388 (*in Nagel's Handbuch der Physiologie des Menschen*, I, II, 1).

29. Valla (Mlle S.). — La physiologie des lipides et des stérols dans l'inanition complète et l'inanition protéique. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1935, **17**, 1715-1740.

CHAPITRE II.

Les termes ultimes de la dégradation des divers acides aminés.

§ 1. — Objet du travail.

I. De la participation de l'azote protidique aux déchets protidiques, de son mécanisme.

Chez les Mammifères, urée est presque synonyme de produit ultime du catabolisme protéique. En vérité, si l'urée est bien le déchet prédominant du catabolisme protéique, il n'en est pas le seul. Chez toutes les espèces animales, l'urine d'un régime ordinaire mixte renferme en effet 90 p. 100, ou plus, de son azote à l'état d'urée ; chaque fois qu'à un régime de base bien défini, on a ajouté des protéines, ou des acides aminés [Levene et Meyer, 47 ; Levene et Kober, 46 ; Lewis, 48 ; Abderhalden et Teruuchi, 5, etc...], on a conclu à la quasi identité des rejets supplémentaires d'azote et d'urée.

Mais en raison même de l'importance du rejet uréique dans le rejet total, — importance d'autant plus grande que l'on est plus éloigné de la dépense spécifique minimum —, la comparaison de celui-là à celui-ci ne peut être précise ; de l'azote protidique a pu échapper à l'urée sans entraîner entre les excès d'azote total et d'azote uréique une différence appréciable. Il n'en est plus de même si l'on recherche les variations qu'entraîne, pour les autres composés azotés urinaires, une variation donnée de la dégradation protéique ; on voit alors que l'azote protidique n'est nullement dans l'obligation de ne connaître toujours que la transformation uréique, de la subir toujours intégralement.

De la nature d'un acide aminé, des conditions de son utilisation dépend au contraire le degré de la perfection de son uréification, et il faut entendre par là que son azote s'ira retrouver non seulement dans les déchets qui, avec l'urée, sont dénommés protidiques, mais aussi parmi ceux qui se rangent dans d'autres groupes.

***

Quel que soit l'acide aminé auquel il appartient, on est volontiers tenté d'accorder au groupement α-NH_2 de subir un sort unique : détaché par la désamination, il s'en va à l'urée tandis que le reste carboné est brûlé ou partiellement mis en réserve.

Mais la désamination, première étape que doit franchir l'azote α-aminé pour aller à l'urée, se poursuit avec une vitesse finie, et de plus, non pas identique pour tous les acides aminés, mais fonction de la configuration de la charpente ternaire. La présence d'un groupement, d'un noyau ; la longueur et la ramification de la chaîne peuvent, par empêchement stérique, entraver la désamination : au cours de la perfusion hépatique, Löffler [52] obtient facilement de l'urée à partir du glycocolle, de l'alanine, des acides aspartique et glutamique, difficilement à partir de la tyrosine ; agissant sur les divers acides aminés, des coupes de rein désaminent fortement la lysine et l'ornithine, fortement encore l'alanine et la phénylalanine, puis à un égal degré, les acides glutamique et aspartique, la sérine, la valine, faiblement la leucine et le glycocolle, à peine l'histidine [Krebs, 40] ; une désamination paresseuse pourrait expliquer que la leucine va moins vite à l'urée que l'alanine ou l'arginine [Levene et Meyer, 47], que la leucine, ainsi que l'histidine, donnent après injection au Lapin, peu d'urée sanguine (Seth et Luck [67]).

Une part des acides aminés peut donc échapper assez longtemps à une désamination non instantanée ou encore alentie, et ce faisant se dérober à l'uréification. Que devient-elle ?

La vague sanguine qui arrive au rein est chargée des acides aminés jusque là respectés par l'organisme, elle en charrie encore quand elle sort, qui iront à nouveau s'offrir à la désamination, mais elle s'est appauvrie de ceux qui ont été rejetés, soit en nature, soit sous forme d'ammoniac après avoir subi la désamination rénale [Krebs, 40], ou la transformation de l'ammoniophanérèse [Polonovski, Boulanger et Bizard, 61]. Ainsi sont éliminés des corps qui n'ont même pas perdu le caractère protidique — acides aminés — ou ne l'ont perdu que fortuitement — ammoniac.

Mais il y a autre chose. La désamination n'est pas pour l'acide aminé, un sort inéluctable ; et si, réellement, elle est la première opération de l'uréogénèse, la mise en marche de l'azote α-aminé vers l'urée ne se déclanche pas fatalement, son devenir peut être distinct de l'urée. Pour menu que soit le phénomène observé par Bornstein et Roese [14], de l'apparition, au cours de la

perfusion hépatique par le glycocolle, de petites quantités de monométhylamine à côté de quantités abondantes d'ammoniac, il illustre bien la possibilité de réactions secondaires mettant en jeu l'azote α-aminé. Et rien n'empêche d'imaginer que de semblables réactions, non plus initiales mais incidentes, viennent, une fois la désamination réalisée, aux différents stades intermédiaires de l'uréogénèse, distraire une part de l'azote engagé dans la transformation uréique pour la diriger vers d'autres buts. Pour certains auteurs [Brand, Harris, Sandberg et Ringer, 17] la créatine naîtrait de tels processus.

Enfin, l'azote protidique n'est pas seulement l'azote α-aminé ; c'est aussi l'azote γ- ou ε-aminé de l'ornithine et de la lysine, l'azote guanidique de l'arginine, l'azote des acides aminés hétérocycliques. Uréifiable certainement, tout cet azote ne l'est peut-être pas avec une égale facilité, le caractère des molécules qui le contiennent vient-il pas orienter son évolution vers des produits excrémentitiels particuliers ? Thompson [85] ne retrouve pas, en urée et ammoniac, tout l'azote de l'arginine métabolisée et, à cause de la formule guanidique de l'arginine, songe qu'il en est allé à la créatine ; on accorde à l'histidine de subir le métabolisme purique, on sait qu'elle donne de l'acide urocanique.

L'efficacité des matières albuminoïdes dans l'entretien et la croissance est fonction de la nature de leurs acides aminés constitutifs ; les uns se montrent indispensables, les autres utiles seulement. Pourvoyant à des besoins nettement différenciés, un acide aminé indispensable ne doit pas tout entier subir un métabolisme banal, mais, au contraire, prendre part à des réactions bien spéciales, au terme différent de l'urée. Si l'adrénaline ou la thyroxine dérivent de la tyrosine, il est parfaitement clair que leur produit de dégradation, pourtant de la lignée de la tyrosine, ne sera pas l'urée forcément.

Cette dernière considération nous fait pressentir la souplesse du métabolisme des acides animés ; que si la constitution chimique d'un acide aminé conditionne son aptitude à entrer dans des réactions dont le succès assure à l'organisme son fonctionnement normal, en contre-partie, selon les conditions intrinsèques et extrinsèques qui lui sont faites dans l'organisme qui le transforme, il trouvera des facilités variables à répondre à l'appel de l'une ou l'autre des réactions auxquelles il peut participer.

Conditions intrinsèques d'abord.

A une alimentation identique, les organismes peuvent répondre par une répartition différente de leurs déchets azotés urinaires. C'est qu'ils auront eu des moyens de métabolisme adéquats

à des besoins non identiques. Le jeune réclame, dans sa ration, la présence d'acides aminés que ne demande plus l'adulte ; la créatinurie normale semble, pour beaucoup d'espèces animales tout au moins, être un caractère de jeunesse ; d'après Cerecedo et Stekol [22], le chiot respecterait le noyau de la pyrimidine tandis que le Chien sait le briser en urée.

De même, le sexe, l'activité ou la maturité sexuelles détermineraient certains déchets. La femelle se distinguerait du mâle, l'animal castré de l'animal normal par une créatinurie spontanée plus fréquente.

Des différences individuelles dans le comportement de sujets d'une même espèce, placés dans des conditions apparemment comparables, trouveraient une cause dans une richesse variable des organismes en des corps orienteurs de certaines réactions : c'est par une activité inégale de la thyroïde que Steenbock et Gross [35] imaginèrent d'expliquer l'aptitude variable de jeunes Porcs à faire de la créatine et les études faites avec la thyroxine, principe agissant de cette glande, sont tout en faveur de cette hypothèse [Terroine et Bonnet, 74].

Conditions extrinsèques ensuite.

Un acide aminé connaîtra peut-être un sort bien différent suivant la nature et la quantité des partenaires que, en même temps que lui, l'alimentation fait pénétrer dans l'organisme, expose à y être remaniés. Couvrir le besoin azoté, c'est assurer le fonctionnement de l'être, c'est permettre la réparation de la matière usée, la construction de tissus nouveaux. Pour satisfaire l'un et l'autre de ces besoins impérieux, il n'est rien d'étonnant qu'une coopération harmonieuse de divers acides aminés soit nécessaire, et c'est à cette nécessité que l'on doit les notions de « valeur biologique », de « facteur limitant » des protéines. On sait quelles différences radicales séparent la constitution d'une urine correspondant à la dégradation minimum endogène de celle d'une urine correspondant à un métabolisme contingent [Boy, 15] ; la première, bien déterminée, traduisant le métabolisme fondamental ; la deuxième, variable, contenant les déchets des matières inutilement entrées, perturbatrices de la constance du milieu intérieur, de l'harmonie des mécanismes du fonctionnement normal.

Si l'apport ou la libération des acides aminés est à l'image et à la mesure du besoin, les déchets seront caractéristiques, peut-être la répartition azotée urinaire reproduit-elle celle propre à la dépense spécifique.

Mais que la recette soit composée selon les exigences du besoin

mais, insuffisante ou excessive, soit en déséquilibre avec lui ; qu'abondante elle ne contienne pas de quoi satisfaire le besoin ; alors l'organisme se trouve dans la nécessité de détruire des acides aminés inutiles ou superflus. Il les rejettera peut-être tout entiers en urée, peut-être encore sous d'autres formes où sera conservé quelque chose de leur constitution chimique particulière. Cette idée est clairement exprimée par Gross et Steenbock [34] à propos de l'origine de la créatine. Selon leurs propres termes, l'excrétion de la créatine serait non seulement le résultat d'une ingestion excessive des précurseurs, mais aussi d'une ingestion déficiente des compléments des précurseurs, compléments nécessaires pour rendre possible la construction des matières protéiques.

Ainsi, par le triple concours de la forme qu'il revêt dans la molécule de l'acide aminé, de la nature de l'alimentation dont il fait partie, des besoins et des aptitudes de l'organisme qui l'utilise, l'azote protidique n'est pas condamné à subir un métabolisme rigoureusement fixe ne pouvant faire de lui, plus ou moins rapidement, mais uniquement, de l'urée, ou en proportions immuables tel ou tel autre déchet autorisé par sa constitution chimique.

C'est dans cet esprit que nous examinerons les données déjà acquises sur la participation éventuelle de l'azote protidique aux déchets des groupes purique et créatinique.

Mais nous discuterons auparavant un aspect du problème du mécanisme de l'uréogénèse.

*
**

Ayant vu que les coupes de foie d'animaux nourris sont, plus que celles d'animaux à jeun, capables de transformer l'ammoniac en urée, Krebs et Henseleit [41] attribuèrent ce phénomène à un appauvrissement de l'organisme, par le jeûne, en corps indispensables à l'uréogénèse. L'adjonction d'un sucre atténue cette différence ; celle d'ornithine, de citrulline ou d'arginine la fait évanouir ; ils donnent alors du mécanisme de l'uréogénèse l'explication fort élégante que l'on sait. L'ornithine parcourt, dans le foie, un cycle au cours duquel elle prend en charge l'ammoniac qui résulte de la désamination et, après l'avoir engagé dans la citrulline, puis dans l'arginine, l'abandonne en urée, tandis qu'elle-même, sortie intacte, continue sa besogne d'uréification.

Mais la théorie de Krebs et Henseleit, bien assise *in vitro* n'a pas encore fait ses preuves *in vivo*. Elle repose sur des pos-

tulats — libération de NH_3 par la désamination, nécessité de l'arginase, rôle unique du foie — qui ne sont pas irréfutablement établis ; la citrulline, corps intermédiaire entre l'ornithine et l'arginine, n'a jamais pu être isolée dans l'organisme.

Il est pourtant un rapprochement possible entre l'idée qui fut à son origine et un fait bien connu, présenté par les organismes.

Le jeûne protéique, comme le jeûne total, fait rapidement tomber le taux de l'urée ; poursuivi sans interruption il accentue, de jour en jour, cet effet [Smith, 69] ; l'urée ne remonte, comme nous l'avons vu précédemment, que lorsque s'amorçe la période prémortelle. A quoi imputer cette faiblesse de l'excrétion uréique ?

Ou bien l'organisme libère des éléments protidiques de sa propre substance avec une extrême parcimonie pour satisfaire tout juste à ses besoins et l'urée ne traduit que le déchet de ces opérations, la partie nécessairement devenue inutilisable.

Ou bien l'uréfication ne se fait plus aussi aisément ; soit que les substances libérées soient plus résistantes à l'oxydation ; soit que les processus de l'uréification, suivant une loi d'action de masse, soient moins intenses ; soit que quelque chose dans le mécanisme soit troublé ou fasse défaut. Le fait que le coefficient d'oxydation protidique soit, lui aussi, extrêmement faible, tend bien à montrer, qu'à côté de la première hypothèse, la seconde doit compter.

Considérons donc un sujet placé au niveau de sa dépense minimum endogène spécifique ; il fait peu d'urée, rejette relativement pas mal d'azote aminé et ammoniacal. Donnons-lui des acides aminés d'une part, de l'ornithine — ou de l'arginine — d'autre part.

Si l'ornithine est bien le rouage essentiel de l'uréogénèse, si la quantité qui en est prête à entrer en cycle dans la dégradation minimum est cause de la faiblesse de l'uréification, les acides aminés autres que l'ornithine ou l'arginine ne feront rien, la désamination continuant, qu'augmenter le rejet d'azote ammoniacal ; mais l'ornithine et l'arginine seront uréifiées, l'ammoniac tombera.

*
**

Des expériences convaincantes montrent que, de la dégradation des matières protéiques exogènes, peut résulter un rejet par l'urine, de composés puriques, de créatine :

— La suppression des constituants minéraux d'une alimentation abondante diminue la rétention azotée d'un Porc en crois-

sance, et corrélativement, augmente la quantité des matières protéiques alimentaires dégradées : on constate que la production urinaire de la créatine (Garot [29]), des corps puriques (Terroine et Mourot [78]) s'en trouve accrue.

— Quand un jeune Porc reçoit une alimentation dont la richesse en azote est progressivement augmentée, il élève parallèlement sa créatinurie, considérablement son rejet purique [Terroine, Giaja et Bayle, 77].

— Chez l'Homme, la variation du taux de l'azote protidique à l'intérieur d'une ration de valeur énergétique constante entraîne une augmentation certaine de l'azote urique (Rose [63]).

La créatinine se comporte tout autrement et son indépendance totale, affirmée par Folin se confirme chaque jour. Cependant, certains auteurs croient à une légère influence, très limitée il est vrai mais réelle, d'un métabolisme protéique élevé sur l'excrétion urinaire de la créatinine (Bollmann [13]).

Puisque les protides, dans certaines conditions tout au moins, engendrent purines et créatine, puisque d'aucuns affirment une influence de la dégradation protéique sur la créatinine, il est légitime de rechercher, par l'*adjonction* des acides aminés constitutifs de la molécule albuminoïde à une alimentation de base, quels sont, parmi eux, les corps générateurs.

II. Les déchets du groupe purique : allantoïne, acide urique, bases puriques.

De l'examen des recherches entreprises pour dégager le rôle propre de chaque acide aminé dans la synthèse purique, se dégage le droit de distinguer entre les acides aminés constitutifs de la molécule protéique, l'arginine et l'histidine.

1° *Les acides aminés autres que l'arginine et l'histidine.*

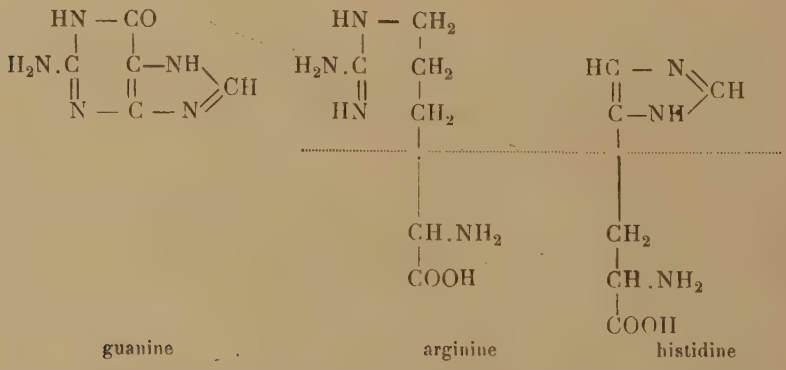
Lewis, Dunn et Doisy [50] ont vu, chez l'Homme, l'excrétion horaire d'acide urique augmenter sensiblement après l'ingestion de divers acides aminés : glycocolle, alanine, acides aspartique et glutamique ; Zwarenstein [87], opérant sur l'Homme également, ne peut retrouver ce fait avec le glycocolle. Lewis lui-même, en collaboration avec Christmann [24], trouvera que l'injection au Lapin de glycocolle ou d'alanine provoque une chute marquée de l'excrétion purique quotidienne.

Réellement, la question d'une synthèse de purines à partir des acides aminés autres que l'arginine et l'histidine semble se résou-

dre par la négative ; les résultats positifs enregistrés ne seraient dus qu'à l'expulsion, sous l'influence des acides aminés introduits, de purines antérieurement formées. Leur lenteur d'excrétion est connue, et il est probable que si un lavage parfait de l'organisme avait été préalablement assuré, l'ingestion des acides aminés n'eût rien produit sur l'excrétion purique. Ayant ainsi procédé, TERROINE et FIRDMAN [76] sont parvenus à montrer définitivement l'inefficacité absolue d'un repas protéique abondant sur le rejet urique d'un Homme adulte. Par des études récentes, portant sur des Porcs, ou des Chiens soumis durant de longues périodes à une alimentation sans purines, ou strictement glucidique, DEGAN [26], GRADINESCO et DEGAN [32] ont montré que l'addition d'acides aminés — glycocolle, acide glutamique —, ou d'un peptide simple, la leucylglycine, ne modifie pas l'excrétion des corps puriques.

2° *L'histidine et l'arginine.*

Parce qu'il est naturel, quand une parenté chimique se manifeste avec évidence entre les corps que transforme l'organisme et ceux qu'il rejette, de considérer ceux-ci comme pouvant être engendrés par ceux-là, la possibilité d'une filiation entre les purines d'une part, l'histidine [ABDERHALDEN, 3], l'histidine et l'arginine [ACKROYD et HOPKINS, 6] d'autre part, a été envisagée. ACKROYD et HOPKINS la représentent par le schéma ci-dessous :



L'expérience à laquelle ils ont demandé l'appui de leur hypothèse est bien connue : administrant à de jeunes Rats, non plus l'hydrolysat complet d'une matière protéique efficace, mais ce même hydrolysat privé d'arginine et d'histidine, ils voient l'excrétion d'allantoïne baisser sensiblement, puis se relever avec

l'addition de l'une ou l'autre de ces bases. Ils concluent donc, pour l'histidine et pour l'arginine, à l'aptitude à donner naissance aux purines.

Mais les éléments de solution que les autres chercheurs ont apportés au même problème sont loin de converger vers la réponse simple et claire qui se dégageait de ces expériences.

Ce sont tout d'abord les études anciennes déjà de Abderhalden et Einbeck [3], Abderhalden, Einbeck et Schmid [4] qui ne laissent reconnaître aucune augmentation d'allantoïne consécutive à l'ingestion d'histidine par des Chiens adultes, tantôt inanitiés et tantôt nourris. Ce sont aussi les observations de Stewart [72] sur deux Rats adultes, de Lewis et Doisy [49] sur deux Hommes adultes, de Giörgy et Tannhäuser [31] sur de nombreux nourrissons, et qui toutes, montrent, tant l'impuissance de l'histidine que celle de l'arginine, à modifier le rejet d'allantoïne ou d'acide urique. Rose et Cook [64] d'une part, Stewart de l'autre, ayant repris les expériences d'Ackroyd et Hopkins sur des Rats en croissance, accordent formellement à l'histidine le rôle de précurseur purique, mais tandis que Rose et Cook le dénient catégoriquement à l'arginine, Stewart émet une opinion plus nuancée : car si, dans ses expériences, l'arginine restituée à l'hydrolysat qui avait été privé d'arginine et d'histidine, n'a pu, comme l'histidine, parvenir à relever ni le poids de l'animal ni son excrétion d'allantoïne, elle n'est toutefois pas restée sans effet sur eux mais en a arrêté la chute, prouvant par là qu'elle peut être pour quelque chose dans le métabolisme purique. Des expériences, d'esprit différent, sont de même défavorables à l'arginine et apportent une présomption à l'actif de l'histidine : au cours de l'ontogenèse , le contenu de l'œuf en histidine baisse de moitié [Calvery, 21], le contenu en arginine demeure constant [Calvery, 21 ; Cahn, 20].

Aux conclusions de Rose et Cook, de Stewart, énoncées avec la netteté des uns ou la prudence de l'autre ; aux indications fournies par l'ontogénèse, s'oppose la contribution expérimentale apportée par Harding et Young [36] qui, pour avoir obtenu, en même temps qu'un rejet azoté total invariable, une excrétion d'allantoïne nettement augmentée quand ils ont substitué dans l'alimentation de jeunes Chiens le placenta à la viande, ont bien montré l'existence d'un lien entre le taux de l'arginine dans la ration et le taux des corps puriques dans l'urine et se sont cru autorisés à voir dans l'arginine du placenta le réservoir auquel l'embryon s'alimente pour constituer son matériel nucléaire et purique.

En face de ces résultats contradictoires, les physiologistes s'accordent généralement pour voir un précurseur purique dans l'histidine, non dans l'arginine. Est-ce légitime ?

L'histidine. — On a naturellement tâché à trouver dans des conditions expérimentales différentes la raison des divergences dans les observations. D'après Ackroyd et Hopkins [6], elle pourrait résider dans la qualité de la ration. Pour eux, les synthèses réalisées par l'organisme dont la ration satisfait tous les besoins peuvent n'être pas obligatoirement accélérées ou rendues plus importantes par un apport supplémentaire des corps qu'elles mettent en jeu. Ainsi se trouvent conciliées, quant à l'histidine, les constatations d'Abderhalden et de ses collaborateurs, de Lewis et Doisy, de Giörgy et Tannhäuser avec celles d'Ackroyd et Hopkins, de Rose et Cook. Mais si, pour laisser enregistrer son action sur le métabolisme purique, l'histidine demande seulement à être ajoutée à une ration non adéquate, comment expliquer que des Rats adultes nourris d'un hydrolysat déficitaire précisément identique à celui employé par Ackroyd et Hopkins [6], par Rose et Cook [64] eux-mêmes, gardent, dans les expériences de Stewart [72] un rejet purique constant en dépit de la réadjonction d'histidine ?

Manifestement, plus que celle de la qualité de la ration, la considération de l'âge du sujet auquel on a demandé de former un supplément perceptible de corps puriques urinaires à partir de l'histidine met de l'ordre dans les constatations faites par les divers investigateurs. Une synthèse purique n'est observée que chez l'animal jeune, l'inefficacité de l'histidine est de règle chez l'adulte. Et cela est en parfait accord avec ce que l'on observe pour les albumines totales.

L'arginine. — Le fait qu'une réponse positive, nette, ait pu être donnée à Harding et Young [36] par la simple substitution dans l'alimentation d'un jeune, d'une albumine riche à une albumine pauvre en arginine, incline à croire à la réalité du rôle prêté à cet acide aminé par Ackroyd et Hopkins dans la synthèse purique et à rechercher les raisons qui ont pu le laisser méconnaître dans certaines expériences.

Augmenter le taux de l'arginine dans une alimentation par ailleurs identique est un procédé qui n'introduit qu'une seule variable, qui donc, doit être excellent et permettre des réponses non équivoques. Au contraire, les expériences d'enlèvement suivi de restitution de l'arginine à la ration d'un animal en croissance seront d'interprétation subtile et moins sûre, car plusieurs fac-

teurs y varient à la fois ; et l'on y sait mal ce que signifie le rejet purique, ce qu'il vaut par rapport au besoin, à la synthèse à partir des précurseurs.

La restitution de l'histidine à l'hydrolysat déficient, en même temps qu'elle permet la croissance, accroît le rejet purique ; malgré la restitution de l'arginine, l'animal maigrit et son rejet purique baisse ; enfin, quand seul le tryptophane fait défaut dans la ration, l'animal maigrit encore mais garde une excrétion purique sensiblement constante. Tels sont les faits observés par Rose et Cook [64].

Si l'on considère le besoin purique comme une grandeur non proportionnelle au poids mais déterminée par le degré de développement de certains organes, de certaines fonctions, et que l'amaigrissement ne saurait faire régresser ; si l'on admet que la synthèse d'un constituant cellulaire peut être limitée quantitativement aux besoins de l'organisme pour cette substance particulière ; que le besoin purique, quand il est couvert, s'exprime par le rejet purique, quand il n'est pas satisfait lui demeure supérieur ; on comprend les conclusions de Rose et Cook, on est tenté de soupçonner avec eux que les résultats favorables à l'arginine, recueillis par Ackroyd et Hopkins n'étaient dus qu'à des traces d'histidine.

Or, Mitchell et Hamilton [56] repoussent l'idée d'une contamination et attirent l'attention sur la quantité de nourriture ingérée. « It is significant that the allantoïn results of Stewart correlate well with his growth data, just as is true of the results of Ackroyd and Hopkins and of Rose and Cook ». En fait, l'examen des expériences rapportées par Rose et Cook montre que l'ingestion quotidienne d'azote augmente avec le temps dans les expériences avec l'histidine, mais tombe de plus de moitié dans les expériences de restitution de l'arginine ; mais, dira-t-on, quand seul manque le tryptophane, l'ingestion d'azote peut tomber aussi de moitié, l'excrétion d'allantoïne n'en souffre pas. A quoi l'on peut répondre que la comparaison d'expériences poursuivies avec des rations privées tantôt d'histidine, tantôt d'arginine ou de tryptophane, n'est pas forcément légitime, chacun de ces acides aminés ayant des rôles fonctionnels différents à remplir, dont la répercussion sur le métabolisme purique nous est inconnue.

Sans doute, pour éclairer nos connaissances sur le rôle de l'arginine dans la synthèse purique, pour le comparer à celui de l'histidine, vaudrait-il mieux placer les organismes expérimentés en face d'un besoin constant et leur demander de méta-

boliser des quantités variables et très larges des précurseurs supposés. Il conviendrait aussi de s'adresser à l'animal jeune et à l'animal adulte.

C'est ce que nous avons tenté de faire.

Dans le jeûne protéique, le besoin purique est, comme tout besoin azoté, découvert ; le rejet purique l'exprime. Si l'histidine, l'arginine, ou n'importe quel autre acide aminé, sont capables, sans le secours d'éléments autres que ceux livrés par la dégradation tissulaire minimum, de couvrir le besoin, ils influenceront le rejet purique quand ils seront adjoints au régime glucidique.

Mais les carences diverses que détermine le jeûne azoté peuvent empêcher un précurseur de se comporter comme tel ; sous la réserve que la synthèse purique ne soit point limitée au besoin purique, mais soit, dans une certaine mesure au moins, fonction des quantités de précurseurs métabolisées, sa capacité d'engendrer les purines devra se manifester quand on l'ajoutera à un régime mixte, composé de glucides et d'une albumine efficace et qui assure le maintien, sans permettre la croissance du jeune, afin que ne varie point le besoin.

III. Les déchets du groupe créatinique : la créatinine, la créatine.

La créatinine.

Une production de créatinine à partir de certains acides aminés a-t-elle pu être mise en évidence, venir appuyer l'idée d'une origine protéique directe de la créatinine ?

L'histidine, comme la créatinine, contient le noyau imidazol. Pour cette raison, Abderhalden en fait un précurseur créatinique ; il montre d'ailleurs que l'injection d'histidine, droite ou gauche, augmente l'excrétion de la créatinine [Abderhalden et Buadze ; 1, 2]. Mais Baumann et Hines [7], Steudel et Friese [71], Lieben et Lászlo [51] n'observent nulle élévation de la créatinine, préformée ou totale. Cependant que Beard [8], Beard et Barnes [9] relèvent une augmentation variant de 15 à 35 p. 100 environ après l'ingestion par des rats de glycocolle, d'acide aspartique, d'arginine, d'alanine, de valine, de tyrosine, d'acide glutamique, d'histidine et de cystine ; de même, chez l'homme.

La créatine.

a) *L'arginine.*

C'est une vieille hypothèse (Czernucki [25]) qui fait de l'arginine la substance mère des corps créatiniques ; en vérité, les arguments qui la désignent à l'esprit, plutôt que tous les autres acides aminés constitutifs de la molécule albuminoïde, sont de poids. Arguments purement chimiques ou biochimiques : présente dans toutes les matières albuminoïdes, elle s'apparente étroitement à la créatine par son noyau guanidique ; la théorie qui, par désamination, β oxydation et méthylation, la conduit à la créatine, bien fondée chimiquement, fait appel à trois opérations que sait faire l'organisme. Argument phylogénétique : engagée dans le phosphagène, elle se substitue à la créatine quand on passe des Vertébrés aux Invertébrés et la coexistence de l'arginine et de la créatine chez des êtres tels que les Protochordés, considérés comme intermédiaires entre les deux grands embranchements, appuie l'idée d'une évolution de l'arginine vers la créatine.

Malgré l'excellence de ces arguments, les tentatives faites pour mettre en évidence, de manière directe, la formation de la créatine à partir de l'arginine n'ont pas eu le succès qu'on semblait en droit d'espérer et leur ensemble est fort décevant.

Certes, la constatation que pendant le développement de l'œuf, alors que l'origine des corps créatiniques qui apparaissent est le plus indiscutablement protéique, la quantité totale d'arginine reste constante (Calvery [21], Cahn [20]) ; la constatation faite par Meyer et Rose [54] que de jeunes rats nourris d'une alimentation pauvre en arginine forment des quantités de créatine inexplicables par les quantités d'arginine ingérée ; tout cela semble pouvoir nous faire condamner l'arginine sans autre examen. Mais, en montrant que le jeune rat sait fabriquer l'arginine, Rose lui-même, en collaboration avec Scull [66], rend à cet acide aminé ses droits à la créatinogenèse.

Qu'ont donné d'autres modes d'investigations ? Rares sont ceux qui ont apporté la même réponse aux différents auteurs qui les ont mis en œuvre.

L'administration d'arginine, en ingestion ou injection, permet bien à Thompson [85] de recueillir chez des chiens, des oies et des lapins, un supplément de créatine urinaire équivalent à la méthylation d'une part importante de la guanidine introduite par l'arginine ; mieux encore Thompson voit des la-

pins, ayant reçu de l'arginine en injection, doubler leur excrétion horaire de créatine cependant qu'ils élèvent de 25 p. 100 leur créatine musculaire. Même conclusion favorable à l'arginine dans les expériences de Gross et Steenbock [34] : l'arginine produit chez le porcelet une créatinurie que ne fait pas céder l'administration d'acétate de sodium comme cela se passe pour la cystine. Enfin, l'injection faite à des œufs fécondés, en cours de développement, d'alanine, de leucine, de phénylalanine, de tyrosine, d'acide glutamique, de tryptophane, d'histidine, de glycocolle et de glycocyamine, n'augmente pas le contenu de l'œuf en corps créatiniques ; seule, des constituants protéiques éprouvés, l'arginine y parvient, touchant légèrement à la créatinine (Takahashi [73]).

Mais, en face de ces observations, d'autres s'élèvent qui les contredisent. Administrée en injection sous-cutanée [Jaffé, 39 *bis* ; Lieben et Laszlo, 51] ; ajoutée à un hydrolysat de caséine débarrassé d'histidine et d'arginine et donné en nourriture à de jeunes rats [Rose et Cook, 64] ; ingérée par de jeunes gens [Hyde et Rose, 39], par des chiens pendant trente-cinq jours [Grant, Christman et Lewis, 33] ; l'arginine libre n'a pu élever la créatinurie ou le rejet créatinique total.

Contradiction flagrante encore quant au retentissement de la plus ou moins grande richesse en arginine des albumines alimentaires sur la créatinurie et la créatine musculaire. Pour les uns, l'efficacité de l'albumine ingérée irait bien de pair avec sa teneur en arginine [Mac Collum et Steenbock, 53], elle en serait indépendante pour d'autres [Gibson et Martin, 30]. Des rats nourris d'édestine auraient une créatine musculaire tantôt égale [Chanutin, 23 ; Beard, 8], tantôt à peine supérieure [Myers et Fine, 59] à celle d'animaux nourris de caséine.

A quoi donc imputer tous les échecs essuyés ?

Il vient naturellement à l'esprit d'incriminer l'arginase qui, dans le foie, détruit rapidement l'arginine. Introduite dans le torrent circulatoire par la voie digestive ou par le procédé cependant plus massif de l'injection, l'arginine libre serait aussitôt décomposée à travers le foie et n'aurait pas le temps de subir la dégradation oxydative selon Czernucki, ou toute autre transformation, avant que soit détachée la guanidine. Seule parviendrait à donner de la créatine, l'arginine transformée dans le métabolisme du muscle, libérée là où il ne serait pas d'arginase, ou l'arginine tissulaire, « the still-combined of the muscle or other tissue protein » [Hunter, 38], transformée à l'intérieur même de la molécule protéique [Thomas, 80].

Malheureusement, tous les essais tentés avec des corps comprenant l'arginine mais que l'arginase respecte sont restés infructueux. Administrée en injection à des souris, la phosphoarginine ne va pas plus à la créatine qu'à l'urée [Brown et Luck, 19] ; l'acide γ-guanido-butyrique ne donne pas de créatine par perfusion à travers le muscle ; l'acide ε-guanido-caproïque pas davantage quand il est ingéré par le lapin [Thomas et Goerne, 81 ; 82] ; des substances dérivées de l'arginine, que diverses substitutions protègent contre l'arginase — substitution dans le groupement guanidique, dans le carboxyle, de l'un des hydrogènes de l'α-NH_2 par un CH_3 ou des deux hydrogènes de l'α-NH_2 — ne sont pas transformées en créatine par les organismes normaux ou atteints de myopathies [Thomas et Gœrne, 82 ; Thomas, Kapfhammer et Flaschenträger, 83 ; Thomas, Milhorat et Techner, 84].

L'importance du facteur « arginase » ne doit certes pas être méconnue ; mais est-elle si grande qu'elle puisse priver l'arginine libre circulante de la possibilité de profiter de conditions adéquates à sa transformation en créatine ? Puisqu'il est des cas où, sans contestation, l'arginine provoque l'apparition de créatine urinaire, augmente la créatine musculaire ; d'autres cas où l'exagération de son métabolisme laisse les corps créatiniques indifférents, il semble raisonnable de conclure à la capacité de l'arginine à engendrer la créatine, mais de déclarer que cette capacité ne se manifeste pas obligatoirement, qu'elle exige au contraire l'observance de certaines conditions. Nous avons déjà dit comment Gross et Steenbock [34] conçoivent qu'une alimentation déséquilibrée peut favoriser la formation et l'excrétion de la créatine ; nous avons dit aussi que les organismes se distinguent par leur faculté de rejeter, donc de former, normalement de la créatine. Rappelons encore que certains êtres ne rejettent jamais de créatine, tel en général l'homme mâle adulte ; une ration adéquate ou non, abondante ou non, ne leur fera pas rejeter de créatine, ils resteront indifférents à la valeur de l'apport des précurseurs.

Mais l'arginine n'est pas le seul acide aminé invoqué dans la formation de créatine. Une expérience de Gross et Steenbock [34] fournit déjà matière à formuler l'hypothèse que l'arginine n'a pas le monopole de la fabrication de la créatine : car, donnée seule en ingestion à des porcelets, elle est moins créatinogène que lorsqu'elle est accompagnée de caséine, et la quantité de créatine produite dépasse ce qu'aurait pu permettre la transformation de l'arginine introduite. Observation que l'on peut

interpréter différemment : la production de créatine est la conséquence d'une excitation du métabolisme endogène [Hunter, 38] ; l'arginine a pu subir la transformation créatinique à un degré plus élevé grâce au nouvel équilibre réalisé entre elle, précurseur créatinique, et les éléments requis pour la synthèse protéique ; enfin, la caséine a renforcé la créatine parce qu'elle a introduit dans l'organisme des acides aminés eux-mêmes précurseurs de la créatine. L'histidine, la cystine ont été avancés depuis longtemps déjà. Mais depuis quelques années, le problème de la nature des matériaux protéiques générateurs de créatine s'est singulièrement élargi : il n'est plus un acide aminé qui ne se soit vu accorder le pouvoir d'engendrer des corps créatiniques.

b) *L'histidine.*

Nous avons déjà dit que sa formule chimique lui ayant valu une attention particulière de certains physiologistes, l'histidine pourrait pour les uns, donner de la créatinine, serait incapable, pour les autres, de donner créatine ou créatinine.

c) *La cystine.*

La cystine fut proposée comme acide aminé générateur de créatine par Harding et Young [37] ; administrée à des porcs en croissance, elle donnerait de la créatine. Gross et Steenbock [34] confirment le fait mais l'attribuent à l'acidose résultant de l'oxydation du soufre : ils font, en effet, disparaître la créatinurie provoquée par la cystine en administrant à leurs sujets de l'acétate de sodium.

d) *Les autres acides aminés.*

Des expériences d'un type spécial et remarquable ont donné corps à l'idée de la banalité de la créatinogenèse. Les malades atteints de dystrophies musculaires conservent la propriété de faire la créatine, mais inaptes à la transformer plus avant, la rejettent ; ils sont, selon le mot de Tripoli et Beard [86], diabétiques à l'égard de la créatine. D'après Brand, Harris, Sandberg et Ringer [17], de tels malades fabriquent de la créatine à partir du glycocolle et cela sans qu'une excitation puisse être invoquée car le rejet de soufre diminue ; mieux encore, l'administration de l'acide benzoïque, qui immobilise le glycocolle, empêche le rejet de créatine. Les acides aminés autres que le glycocolle ont aussi été mis à l'épreuve : pour Brand, Harris, Sandberg et Ringer [17], l'acide d-glutamique, les l-histidine,

l-cystine, l-tyrosine seraient sans action ; mais d'après Thomas, Milhorat et Techner [84], Beard et Tripoli [85] l'acide glutamique provoquerait, comme le glycocolle, une élévation du taux de la créatine urinaire.

Si la critique peut être facilement faite à ces expériences d'avoir été conduites sur des organismes anormaux, il n'en est plus de même quand les auteurs s'adressent à des rats normaux ; quand, leur injectant ou leur faisant ingérer d'importantes quantités d'acides aminés, ils provoquent une indéniable élévation de la créatine musculaire ou urinaire [Beard, 8 ; Beard and Barnes, 9 ; Beard and Boggess, 10 ; 11] : tous les acides aminés, et avec eux, la glycocyamine, répondent de même. Toutefois, Mezincesco [55] ne peut ni affirmer ni nier la formation synthétique de créatine à partir du glycocolle, de l'alanine et de l'acide aspartique.

En résumé, tout acide aminé pourrait prétendre à donner des corps créatiniques. L'étude systématique des produits de dégradation des acides aminés naturels doit nous en convaincre ou nous détourner d'y croire. Elle doit pour cela être convenablement conduite. Pour observer la créatinurie à partir d'un précurseur présumé, on s'adressera à des organismes normalement producteurs de créatine ; le rat, à tout âge, remplit cette condition ; pour préciser les conditions les plus favorables, on variera les données de l'alimentation.

***

Ainsi passées en revue, les investigations jusqu'à présent poursuivies sur la destinée des acides aminés individuels ne nous paraissent pas offrir un jeu complet des différents facteurs qui peuvent intervenir dans l'orientation de l'azote protidique.

Presque toujours, les acides aminés ont été ajoutés à des régimes déjà très riches en azote ; quand, exceptionnellement, Levene et Kober [46] se placent au voisinage de la dépense endogène minimum, ils n'étudient que quelques acides aminés, ils ne suivent que l'azote total et l'urée. Une répartition complète des composés azotés de l'urine n'a jamais été donnée.

Pour comparer l'aptitude des différents acides aminés à l'uréification, aux synthèses purique et créatinique, des renseignements complets, portant sur chaque déchet azoté facilement accessible, obtenus avec tous les acides aminés individuellement considérés, dans des conditions bien déterminées et identiques pour tous les acides aminés, nous manquent donc.

Toutes choses égales d'ailleurs, âge et sexe, deux états de nutrition nous ont paru réunir des conditions d'étude en quelque sorte complémentaires.

C'est tout d'abord l'inanition protéique : là, les besoins énergétiques, minéraux, vitaminiques sont satisfaits ; le besoin azoté est découvert et se traduit par la dépense. L'urine contient peu d'urée, déchet banal ; mais elle contient les résidus caractéristiques de l'usure, ou des corps qui, faute d'avoir trouvé certains éléments dont la collaboration leur eût été nécessaire pour l'accomplissement des rôles différenciés et la reconstitution de la matière usée, ont subi une dégradation prématurée. Ajouté à semblable régime, que donnera un acide aminé ? S'il ne peut que se transformer en urée, il ira aux déchets protidiques, se répartissant entre l'urée, l'azote aminé et l'ammoniac, suivant les facilités offertes à sa désamination et à son uréification. S'il est capable de subir une autre dégradation, s'il est capable de modifier le cours de la dégradation endogène, peut-être s'en apercevra-t-on par des variations dans les excrétions purique et créatinique ?

C'est ensuite un régime où les besoins de toutes sortes sont couverts ; les besoins énergétiques largement par une matière ternaire, le besoin azoté par une albumine efficace donnée en quantité *suffisante, sans plus*, pour assurer le fonctionnement normal de l'organisme. L'équilibre azoté est obtenu, mais le niveau du catabolisme azoté reste peu élevé, l'urée n'est pas encore devenue assez importante pour noyer les déchets singuliers. Venant en supplément d'un tel régime, un acide aminé est vraiment superflu ; que donne-t-il ?

***

En résumé, dans la présente étude :

Nous avons amené des Rats, tantôt adultes, tantôt encore en croissance active, à un régime d'excrétion constante en grandeur et répartition : 1° par l'octroi d'une alimentation glucidique qui les plaçait à leur niveau de dépense endogène minimum ; 2° par l'octroi d'une alimentation mixte, — glucides et protéines du lait —, capable de leur assurer un fonctionnement normal en couvrant à peu près exactement le besoin azoté spécifique sans entraîner un catabolisme protéique contingent exogène élevé dont on sait que l'urée est le déchet presque unique.

Nous leur avons alors administré les différents acides aminés

naturels, individuellement, ainsi que des corps comme la guanidine, le citrate d'ammonium ; nous avons déterminé le rejet d'azote supplémentaire par là provoqué et recherché comment se le partagent les rejets supplémentaires respectifs des différents composés azotés urinaires suivants : urée, azote α-aminé, ammoniac ; allantoïne, acide urique et bases puriques ; créatinine et créatine ; espérant ainsi savoir, selon que les différents acides aminés seront transformés par un organisme jeune ou complètement évolué, lors de leur addition à un régime en dysharmonie complète [jeune protéique] ou à un régime plus adéquat à la couverture du besoin azoté [glucides et albumine efficace] :

— si la constitution de la chaîne qui porte le radical α-aminé conditionne la facilité de l'uréification ;

— si des particularités dans le retentissement de l'adjonction d'ornithine peuvent être considérées comme des arguments en faveur du rôle que Krebs *et* Henseleit *ont dévolu à l'ornithine dans l'uréogénèse ;*

— quelles conditions sont nécessaires et suffisantes pour que l'aptitude d'un acide aminé à engendrer des corps puriques et créatiniques puisse se manifester lors de son adjonction à un régime de base ; quelle place tient, dans ces conditions, la qualité de l'alimentation, l'âge du sujet ;

— si l'histidine est le seul élément protidique précurseur de purines ou s'il doit partager cette propriété avec l'arginine et les autres acides aminés ;

— si l'arginine, à cause de son noyau guanidique, l'histidine à cause de son noyau imidazol, quand ils sont introduits per os, sont générateurs de corps créatiniques ; si les autres acides aminés sont, eux aussi, créatinogènes.

§ 2. — **Résultats expérimentaux.**

Pour un même acide aminé, nous avons toujours fait deux essais, souvent plus encore.

Il nous a fallu renoncer à donner ici la relation complète, mais combien onéreuse, de toutes nos expériences. Nous avions été tenté de condenser les résultats en un tableau qui aurait présenté, pour chaque essai, les valeurs moyennes correspondant à chaque période ; cela eût suffi à donner les éléments du calcul, somme toute grossier, auquel on recourt pour comparer la pé-

riode fondamentale aux périodes témoins. Pour être impeccable, ce calcul exigerait en effet la parfaite homogénéité des analyses faites à l'intérieur d'une période, une parfaite similitude des périodes de comparaison. C'est pour obtenir la garantie de ces données d'interprétation idéales, ou plutôt pour mesurer la distance qui les sépare de celles livrées par l'expérience, qu'on multiplie les analyses dans le cours d'une même période ; il est donc illogique de ne pas reproduire tous les éléments de discussion et d'interprétation des résultats. N'ayant pu nous y résoudre tout à fait, nous nous sommes résigné à cette cote mal taillée : rapporter au moins l'une des expériences relatives à un même corps dans son intégralité, donner pour les autres la valeur moyenne trouvée pour chaque composé urinaire dans chaque période, en demandant qu'on fît créance à ce seul nombre et qu'on vît, recouverts par lui, les résultats d'analyses fréquentes, parfois faites au jour le jour. Un pareil choix ne nous a pas toujours paru facile et entre plusieurs expériences d'objet identique, c'est tantôt celle qui nous a paru la plus démonstrative au plus grand nombre d'égards possible, tantôt celle dont le cours moins régulier nous a paru devoir être davantage trahi par une simple moyenne, que nous avons choisie pour la donner en totalité.

Pour ne point alourdir les tableaux de chiffres, nous n'y avons pas fait figurer les volumes urinaires quotidiens. Ils ont toujours mesuré entre 20 et 40 cm^3 ; c'est dire que tout déchet a dû, une fois formé, pouvoir être rapidement éliminé.

Les résultats expérimentaux, ainsi présentés, sont consignés dans les tableaux I à XXVII. Les poids des animaux sont exprimés en grammes, l'azote des différents déchets en milligrammes.

Ils montrent, tout d'abord, que le mode d'introduction des acides aminés a été efficace. On a souvent dit que, introduits par la voie buccale, les acides aminés, en général très insolubles, franchissent mal ou pas la paroi intestinale. Or, nous n'avons déterminé ni la quantité d'acide aminé exactement ingérée, ni celle exactement absorbée au niveau de l'intestin. Quels indices nous autorisent donc à croire à l'absorption, donc à affirmer le métabolisme ?

L'indice naturel de l'absorption est l'augmentation du rejet azoté urinaire ; encore ne donne-t-il que la mesure inférieure de l'absorption puisqu'il exprime la résultante entre l'absorption et l'économie, d'importance variable, que réalise l'organisme à partir de l'azote des acides aminés.

Cette augmentation n'a manqué qu'une fois, dans le cas de la

cystine, ou n'a été qu'indécise avec l'acide glutamique et le tryptophane. Ce sont, évidemment, trois acides aminés particulièrement insolubles ; puisque, malgré leur ingestion certaine, rien ou presque rien de leur azote ne se retrouve dans l'urine, doit-on conclure qu'ils sont tout entiers rejetés par les fèces ?

Cas de l'acide glutamique. — L'expérience que nous rapportons sur l'acide glutamique est la quatrième faite avec cet acide. Les trois premières avaient donné le même résultat qu'elle-même, à savoir un rejet azoté urinaire augmenté de façon à peine sensible ; nous les avions rejetées. Mais on trouve dans un travail de Stekol et Schmidt [70] les raisons de nos échecs répétés : le comportement de l'acide glutamique, administré par voie buccale à des Chiens, est très différent suivant la dose choisie ; l'extra-azote, en effet, n'augmente pas quand la dose passe d'une valeur moyenne (3 g. pour un Chien) à une valeur forte (5 g.) tandis que le soufre inorganique diminue. Les auteurs expliquent alors cette limitation de l'extra-azote par la transformation, — qu'ils s'attachent à démontrer —, de l'acide glutamique en son anhydride, l'acide pyrrolidone-carboxylique, lequel se conjugue à SO_4H_2 pour être rejeté par la bile dans les fèces.

Notons que l'acide pyrrolidine-carboxylique — la proline — auquel on prête généralement le même métabolisme qu'à l'acide glutamique, est remarquablement soluble, absorbé et décomposé.

Cas de la cystine. — Que de la cystine ait été absorbée, malgré la faiblesse de l'augmentation de l'azote urinaire dans un cas (Rat n° 13), la diminution paradoxale dans l'autre (Rat n° 12), nous en verrons la preuve dans le bouleversement manifeste du métabolisme protidique dans la période où de la cystine est ingérée.

Cas du tryptophane. — Les animaux auxquels nous avons offert du tryptophane ont, peu de temps après le début de l'ingestion, émis une urine colorée fortement en vert. L'urine de l'un d'eux était déjà teintée après trois heures ; il ne pouvait donc s'agir que d'un phénomène du métabolisme intime, conséquence d'une absorption précoce, non d'un effet secondaire de l'activité de la flore bactérienne intestinale favorisée par la stagnation de tryptophane.

Cette coloration verte, caractéristique dans nos expériences de l'ingestion de tryptophane est celle de l'urochrome, que cet acide aminé, par l'intermédiaire de la cynurénine, engendre en abondance (Kotake [43]).

Cas des autres acides aminés. — Pour tous les autres acides aminés, l'absorption de quantités importantes est certaine, ainsi qu'en fait foi l'azote urinaire. D'ailleurs, pour quelques-uns, qui malheureusement, ne sont pas les plus insolubles, nous avons dosé l'azote fécal : il ne montre nulle augmentation.

	Acide aminé offert (mg.p.jour)	Acide aminé absorbé d'après extra-azote (mg.p.jour	N fécal		
			Prépériode (mg.)	Acide aminé (mg.)	Postpériode (mg.)
Glycocolle	125	118	35	12	11
—	180	150	21	19	25
Acide aspartique..	150	118	25	29	28
—	150	130	25	22	22
Arginine	138	116	29	19	11
—	138	114	19	13	12

L'écart entre la quantité offerte et la quantité absorbée peut raisonnablement être égalé à la quantité qui n'a pas été ingérée.

***

Il faut enfin signaler l'effet nocif du tryptophane, absorbé aux doses qui ont été les nôtres. Les animaux étaient nettement fatigués ; l'excrétion toujours ascendante de la créatine dans la postpériode trahissait un trouble certain ; l'un des sujets, jeune Rat soumis au régime lait écrémé + fécule, mourut le lendemain de sa sortie d'expérience (Rat n° 48).

La cystine semble aussi, mais à un degré moindre, ne pouvoir être introduite impunément en grandes quantités dans l'organisme.

Il est, en tout cas, curieux de constater qu'un acide aminé indispensable, comme l'est le tryptophane, devienne toxique à certaines doses.

TABLEAU I.

ADULTES. — Dépense endogène minimum.

Jours		Poids	N urinaire	N urée	N aminé	N NH_3	N allantoïne	N acide urique + bases puriques	N créatinine	N créatine	N indéterminé
					Rat n° 1						
7 à 9	Prépériode.....	191	104	29,4	12,6	14,2	17,8	3,2	9,9	0	
10 à 12		177	105	26,9		13,9	18,5	2,2	7,6	0,9	
			34,8	**9,2**	**2,1**	**4,7**	**6,05**	**0,9**	**2,9**	**0,15**	**8,8**
13 à 15	*Glycocolle*.....	177	121	62	6,3	21,3	9,4	2,7	6,8	4,4	
16 à 19		160	216	134	10,5	17,1	23,8	2,3	11,4	5,4	
			56,1	**32,6**	**2,8**	**6,4**	**5,5**	**0,8**	**3,0**	**1,6**	**3,4**
20 à 22		160	108	41,5	8,7	17,2	16,2	2,5	10,0	0	
22 à 25		153	93	29,5	8,6	16,2	16,2	2,3	8,0	2,1	
			33,5	**11,8**	**2,9**	**5,57**	**5,4**	**0,8**	**3,0**	**0,35**	**3,7**
					Rat n° 2						
7 à 12	Prépériode.....	258-235	**47,5**	**23,8**	**3,1**	**4,3**	**6,7**	**0,6**	**4,2**	**0,5**	**4,3**
13 à 21	*Glycocolle*.....	235-205	**85,6**	**61,4**	**3,1**	**4,9**	**6,6**	**0,8**	**4,0**	**1,5**	**2,3**
22 à 27	Postpériode.....	205-195	**50,0**	**26,0**	**2,7**	**3,5**	**6,4**	**0,8**	**4,1**	**1,1**	**5,3**

TABLEAU II.

ADULTES. — Dépense endogène minimum (*suite*).

Jours		Poids	N urinaire	N urée	N aminé	N NH_3	N allantoïne	N acide urique + bases puriques	N créatinine	N créatine	N indéterminé
					Rat n° 3						
7 à 9	Prépériode.....	275	146	70,8	8,7	15,9	15,7	1,74	7,50	0	
10 à 11		235	87	40,0	6,4	16,8	9,6	0,50	5,30	0,45	
			46,7	**22,2**	**3,1**	**6,5**	**5,1**	**0,46**	**2,6**	**0,09**	**6,6**
12 à 14	*Alanine*.....	235	190	117	—	32,1	12,5	1,2	7,2	2,95	
15 à 16		212	117	58,2	6,6	18,4	10,5	0,6	3,9	2,38	
			61,2	**35,0**	**3,3**	**10,1**	**4,6**	**0,36**	**2,2**	**1,06**	**4,6**
17 à 18	Postpériode.....	212	86	51,8	8,3	12,6	7,5	0,60	5,5	2,4	
19 à 20		192	108	53,8	5,7	17,4	7,2	0,52	3,8	2,5	
			48,5	**26,4**	**3,5**	**7,5**	**3,7**	**0,28**	**2,3**	**1,22**	**3,6**
					Rat n° 4						
7 à 11	Prépériode.....	300-255	50,3	27,4	3,8	6,8	7,5	0,54	2.9	0,18	1,2
13 à 16	*Alanine*	252-237	77,0	47,3	—	7,45	5,9	0,52	2,55	1,65	
17 à 20	Postpériode.....	235-215	63,0	36,0	3,8	8,25	5,2	0.54	2,7	1,8	4,7

TABLEAU III.

ADULTES. — Dépense endogène minimum (*suite*).

Jours.		Poids	N urinaire	N urée	N aminé	N NH^3	N allantoïne	N acide urique + bases puriques	N créatinine	N créatine	N indéterminé
					Rat n° 5						
7 à 9	Prépériode.....	220	127	74,5	14,4	8,4	20,4	1,9	10,1	0,7	
9 à 12		198	145	72,2		10,6	16,2	1,8	9,4	0,3	
			45,3	**24,4**	**2,4**	**3,13**	**6,1**	**0,6**	**3,25**	**0,16**	**5,3**
13 à 15	*Acide aspartique*....	198	143	79,3	15,6	14,7	18,0	1,8	9,5	2,4	
16 à 18		182	197	133		9,9	20,0	2,1	9,3	7,0	
			56,6	**35,4**	**2,6**	**4,1**	**6,3**	**0,65**	**3,10**	**1,56**	**2,9**
18 à 21	Postpériode.....	182	99	43	15,0	8,1	20,4	1,9	10,6	1,7	
21 à 24		165	111,5	61,5		6,6	16,8	1,7	8,5	0	
			35,1	**17,4**	**2,5**	**2,45**	**6,2**	**0,6**	**3,2**	**0,28**	**2,5**
					Rat n° 6						
7 à 12	Prépériode.....	290–262	45,1	19,3	2,7	2,86	8,03	0,83	4,75	0	6,6
13 à 21	*Acide aspartique*....	263–233	56,2	32,4	2,9	3,95	7,2	0,87	4,4	1,1	3,4
22 à 27	Postpériode.....	233–222	31,1	13,4	2,5	2,35	5,6	0,90	4,45	0,2	1,7

TABLEAU III.

ADULTES. — Dépense endogène minimum (*suite*)

Jours		Poids	N urinaire	N urée	N aminé	N NH_3	N allantoïne	N acide urique + bases puriques	N créatinine	N créatine	N indéterminé
					Rat n° 7						
7 à 9	Prépériode.....	290 - 276	207	96,5	16,2	17,2	24,0	3,0	11,1	0,3	
			69	**31,8**	**5,4**	**5,7**	**8,0**	**1,0**	**3,7**	**0,1**	**13**
10 à 11	*Leucine*.....	276	145	81,0	9,2	18,2	14,5	2,3	8,0	0	
12 à 13			152	93,5	9,0	17,7	20,0	1,9	6,6	1,5	
14 à 16		255	269	156	11,8	22,6	20,9	3,2	10,5	3,0	
			81	**47,2**	**4,3**	**8,3**	**7,9**	**1,05**	**3,6**	**0,6**	**8**
17 à 18	Postpériode.....	255	106	53,0	8,2	12,4	20,0	1,6	6,0	0	
19 à 20		240	120	47,0	6,8	4,5	16,0	1,4	7,2	1,0	
			56,5	**25,0**	**3,7**	**4,2**	**9,0**	**0,75**	**3,3**	**0,2**	**10,4**
					Rat n° 7						
5 à 9	Prépériode	290 - 265	**73,3**	**36,3**	**5,8**	**4,3**	**7,4**	**1,2**	**3,8**	**1,0**	
10 à 15	*Leucine*	265 - 245	**80,2**	**52,0**	**4,6**	**7,0**	**7,2**	**1,2**	**3,2**	**2,4**	
16 à 20	Postpériode.....	245 - 245	**65,5**	**39,3**	**4,4**	**4,3**	**7,9**	**0,7**	**3,3**	**1,9**	

TABLEAU IV.

ADULTES. — Dépense endogène minimum (*suite*).

Jours		Poids	N urinaire	N urée	N aminé	N NH_3	N allantoïne	N acide urique + bases puriques	N créatinine	N créatine	N indéterminé
					Rat n° 9						
5 à 6	Prépériode.....	250	98	55,8	5,1	7,2	14,4	—	5,7	0,9	
7 à 8		230	96	54,2	4,5	7,0	14,3	—	5,7	1,3	
			48,5	**27,5**	**2,4**	**3,55**	**7,2**	—	**2,85**	**0,55**	**4,5**
9 à 10	*Acide glutamique*.....	230	104	64,4		6,2	10,9	—	5,7	1,1	
11 à 12			102	64,0	16,0	8,4	8,4	—	5,0	1,4	
13 à 14		202	100	59,8		5,1	11,4	—	5,1	2,2	
			51,0	**31,3**	**2,7**	**3,3**	**5,2**	—	**2.63**	**0,78**	**4,6**
15 à 16	Postprériode.....	202	79	41	3,3	2,7	9,0	—	4,4	1,5	
17 à 18		193	72	37,4	3,1	2,7	10,4	—	5,0	0,5	
			37,7	**19.6**	**1,6**	**1,35**	**4,85**	—	**2,35**	**0,5**	**7,5**
					Rat n° 11						
5 à 10	Prépériode.....	285-270	**54.5**	**30,5**	**3,1**	**3,3**	**6,8**	**0.6**	**3,9**	**0,6**	**5,7**
11 à 14	*Proline*.....	270-262	**89,7**	**64,7**	**3,05**	**4,2**	**6,4**	0,57	**3,9**	**0,9**	**6,0**
16 à 19	Postprériode.....	262-247	**39,0**	**18,6**	**2,3**	**1,9**	**6,6**	**0,5**	**3,7**	**0,85**	**4,6**

TABLEAU V.

ADULTES. — Dépense endogène minimum (*suite*).

Jours		Poids	N urinaire	N urée	N aminé	N NH_3	N allantoïne	N acide urique + bases puriques	N créatinine	N créatine	N indéterminé
					Rat n° 10						
8	Prépériode.....	245	42,8	23,2		2,8	3,6		3,1	0,1	
9		—	40,4	24,0	15,0	3,6	7,4	2,4	3,3	0	
10 à 11		—	80,0	29,4		5,4	14,1		7,6	0	
			43,2	**19,1**	**3,75**	**2,95**	**6,3**	**0,6**	**3,5**	**0,02**	
12	*Proline*.....,	225	94	73,3		2,8	6,4		3,0	0,5	
13		—	96	73,5	12,4	2,75	4,5	2,16	2,7	0,2	
14		—	106	71,7		1,3	6,25		2,8	1,6	
15		220	78	58,0		1,2	6,0		4,1	0,3	
			93,5	**69,1**	**3,1**	**2,0**	**5,8**	**0,54**	**3,4**	**0,65**	
17	Postpériode.....	220	43,6	21,0		1,62	4,3		2,9	0	
18		—	3,6	19,0	10,2	0,92	5,8	1,74	3,1	1	
19		217	47,6	23,0		2,34	6,6		2,7	1,8	
			44,9	**21,0**	**3,4**	**1,63**	**5,6**	**0,58**	**2,9**	**0,93**	

TABLEAU VI.

Adultes. — Dépense endogène minimum (*suite*).

Jours		Poids	N urinaire	N urée	N aminé	N NH_3	N allantoïne	N acide urique + bases puriques	N créatinine	N créatine	N indéterminé
					Rat n° 12						
7 à 9	Prépériode.....	260	171	80,7	11,6	12,8	24,4	2,1	10,0	0,7	
10 à 12		242	150	66,3	15,0	11,8	29,4	1,6	8,8	3,7	
			53,5	**24,5**	**4,4**	**4,1**	**9,0**	**0,6**	**3,1**	**0,7**	**7**
14 à 15	*Cystine*.....	242	88	14,3	20,6	22,0	10,7	1,4	5,4	0,1	
16 à 17		220	102	27,6	22,0	16,8	18,0	0,8	5,1	0,5	
18 à 19			86	28,4	16,6	11,2	14,4	1,4	6,0	3,2	
			46,0	**11,7**	**9,9**	**8,3**	**7,2**	**0,6**	**2,75**	**0,6**	**5**
21 à 22	Postpériode.....	212	100	41,4	10,9	9,0	13,5	1,05	4,0	5,4	
23 à 24		190	145	62,4	13,5	7,4	31,2	1,55	6,3	6,2	
			49,0	**20,8**	**4,9**	**3,3**	**8,9**	**0,5**	**2,0**	**2,3**	**6**
					Rat n° 13						
8 à 14	Prépériode.....	282 - 264	**70,0**	**25,3**	**3,5**	**7,1**	**9,8**	**0,9**	**3,7**	**0,7**	**19**
15 à 23	*Cystine*.....	264 - 225	**76,2**	**13,2**	**7,0**	**19,1**	**9,1**	**0,8**	**2,7**	**0,5**	**24**
25 à 28	Postpériode.....	219 - 204	**70,0**	**27,7**	**3,4**	**16,3**	**6,8**	**0,7**	**2,2**	**3,0**	**10**

TABLEAU VII.

ADULTES. — Dépense endogène minimum (*suite*).

Jours		Poids	N urinaire	N urée	N aminé	N NH_3	N allantoïne	N acide urique + bases puriques	N créatinine	N créatine	N indéterminé
					Rat n° 14						
8	Prépériode.....	225	46,4	15,1	12	3,2	5,66	2,1	3,1	0,14	
9 à 10		—	97,2	35,8		5,8	13,2		8,0	0	
			47,8	**16,9**	**4,0**	**3,0**	**6,3**	**0,7**	**3,7**	**0,04**	**12,2**
11	*Lysine* 2 HCl	215	113	79,7		11,6	6,52		3,3	0	
12	(CO_3NaH)	—	73	48,5	16,2	6,6	5,38		2,7	0,45	
13		210	105	80,4		1,2	5,15	2,8	3,1	1,55	
14		—	78	48,9		2,9	4,09		3,0	1,20	
			92,2	**64,4**	**4,05**	**5,56**	**5,3**	**0,7**	**3,02**	**0,8**	**6,6**
15	Postpériode.....	200	50,6	28,0		2,14	5,36		2,9	0	
16		—	38,4	18,8	12,0	1,22	6,93	1,95	3,1	0,03	
17		197	72,8	36,0		2,54	6,43		3,0	0,9	
			53,9	**27,6**	**4,0**	**1,96**	**6,2**	**0,65**	**3,0**	**0,3**	**10,9**
					Rat n° 15						
7 à 10	Prépériode.....	266-251	**57,5**	**29,5**	**4,1**	**5,6**	**7,8**	**0,8**	**3,4**	**0**	**6,3**
11 à 14	*Lysine* 2 HCl	251-220	**70,1**	**27,9**	**3,95**	**16,2**	**7,5**	**0,66**	**2,9**	**1,2**	**9,8**
16 à 19	Postpériode.....	220-200	**48,3**	**18,3**	**3,5**	**6,7**	**7,1**	**0,63**	**2,4**	**2,4**	**7,3**

TABLEAU VIII.

ADULTES. — Dépense endogène minimum (*suite*).

Jours		Poids	N urinaire	N urée	N aminé	N NH_3	N allantoïne	N acide urique + bases puriques	N créatinine	N créatine	N indéterminé
					Rat n° 16						
5 à 7	Prépériode.....	200	116	21,8	—	18,1	18,0	2,0	9,5	0,5	
8 à 10		182	96	23,3	—	10,5	18,0	1,9	9,2	1,3	
			35,3	**7,5**	—	**4,75**	**6,0**	**0,6**	**3,1**	**0.3**	—
11 à 12	*Ornithine* 2 HCl.....	182	125	52,0	—	18,1	20,0	2,5	7,0	6,3	
13 à 15		163	116	56,0	—	17,6	19,9	1,6	9,1	2,7	
			40	**18,0**	—	**5.95**	**6.65**	**0.68**	**2.7**	**1.5**	—
					Rat n° 16 *bis*						
5 à 7	Prépériode.....	208	105	29,6	—	8,55	17,6	1,8	8,3	0,1	
8 à 10		189	108	26,5	—	7,05	20,7	2,1	9,1	0,2	
			35,5	**9,35**	—	**2,60**	**6,4**	**0,65**	**2,90**	**0,05**	—
11 à 12	*Ornithine* 2 HCl.....	189	125	61,7	—	10,6	16,2	2,1	7,3	3,0	
13 à 15		170	132	75,3	—	12,6	17,5	2,1	9,1	4,8	
			42,8	**22,8**	—	**3,86**	**5,60**	**0,7**	**2,7**	**1,3**	—
					Rat n° 17						
7 à 10	Prépériode.....	282-270	**52**	**25,5**	**2,15**	**3,4**	**6,8**	**0,9**	**3,45**	**0,9**	**9**
11 à 14	*Ornithine*.....	270-255	**83**	**33,6**	**2,75**	**27,7**	**5,8**	**0,65**	**3,02**	**0,4**	**9**
16 à 19	Postpériode.....	255-240	**48**	**25,1**	**2,3**	**3,2**	**5,7**	**0,6**	**2,85**	**0,5**	**8**

TABLEAU IX.

ADULTES. — Dépense endogène minimum (*suite*).

Jours		Poids	N urinaire	N urée	N aminé	N NH_3	N allantoïne	N acide urique + bases puriques	N créatinine	N créatine	N indéterminé
					Rat n° 18						
6	Prépériode.....	225	55,2	28,0		2,6	7,20		3,5	0	
7		—	48,4	19,0	17,5	2,6	6,40	3,76	2,9	0	
8		—	47,6	17,8		2,7	5,35		3,0	0,14	
9 à 10		—	76,0	26,8		4,8	14,6		7,1	0	
			45,4	**18,3**	**3,5**	**2,54**	**6,7**	**0,75**	**3,3**	**0,03**	**10**
11	*Ornithine* 2 HCl.....	215	107	66,5		15,4	6,4		2,7	0,2	
12	(CO_3NaH)	—	95	58,3	13,6	11,2	8,2	3,0	2,4	0,6	
13		—	137	113		1,1	5,9		3,3	1,3	
14		210	94	75,9		0,8	8,3		3,9	1,5	
			108	**78,4**	**3,4**	**7,1**	**7,4**	**0,75**	**3,1**	**0,9**	**7**
15	Postpériode.....	205	52,6	28,9		2,3	7,7		3,0	0,4	
16		200	33,4	13,6	10,0	1,3	7,3	3,9	3,1	0,2	
17		200	39,6	17,3		1,6	7,4		2,6	1,0	
			41,8	**19,9**	**3,3**	**1,7**	**7,5**	**1,3**	**2,85**	**0,5**	**5**

TABLEAU X.

Adultes. — Dépense endogène minimum (*suite*).

Jours		Poids	N urinaire	N urée	N aminé	N NH_3	N allantoïne	N acide urique + bases puriques	N créatinine	N créatine	N indéterminé
			Rat n° 19								
7	Prépériode.....	240	38,0	11,6		3,8	—		2,8	0,4	
8			40,0	14,8	18,5	3,6	9,2	4,45	2,7	0,95	
9			35,1	10,0		2,8	5,8		2,4	0,1	
10, 11		225	76,0	26,8		5,6	14,4		7,1	0	
			38,0	**16,4**	**3,7**	**3,2**	**7,35**	**0,89**	**3,0**	**0,29**	**3,2**
12	*Guanidine*.....	225	57,6	15,4		1,7	7,4		2,15	1,5	
13			44,4	16,5	17,8	1,6	7,2	2,4	2,05	1,15	
14			69,8	35,8		2,6	8,1		2,25	1,8	
15		205	59,6	30,0		2,1	8,0		2,40	1,9	
			57,8	**24,4**	**4,25**	**2,0**	**7,65**	**0,6**	**2,21**	**1,6**	**15**
17	Postpériode	202	28,4	7,1		1,70	6,75		2,6	0,35	
18			36,4	18,3	11,1	2,15	7,75	2,14	2,7	0,5	
19		195	30,4	9,4		2,75	6,0		2,9	0,6	
			31,7	**10,6**	**3,7**	**2,2**	**6,8**	**0,71**	**2,73**	**0,48**	**5,3**
			Rat n° 20								
7 à 10	Prépériode.....	245-237	**37,8**	**13,5**	**3,1**	**3,1**	**7,4**	**0,6**	**3,3**	**0,35**	**7**
11 à 14	*Guanidine*.....	237-215	**70,0**	**34,5**	**3,2**	**2,8**	**6,0**	**0,57**	**3,15**	**1,0**	**19**
16 à 19	Postpériode.....	220-215	**37,5**	**10,9**	**2,25**	**2,4**	**6,4**	**0,6**	**3,45**	**0,2**	**12**

TABLEAU XI.

ADULTES. — Dépense endogène minimum (*suite*).

Jours		Poids	N urinaire	N urée	N aminé	N NH_3	N allantoïne	N acide urique + bases puriques	N créatinine	N créatine	N indéterminé
					Rat n° 21						
7 à 10	Prépériode.....	297-278	51,5	28,7	2,1	3,2	7,35	0,75	4,45	0,55	4,5
11 à 12	*Citrate* NH_4.....	278-270	66,5	43,7	2,3	4,6	6,75	0,73	3,6	1,8	3,2
14 à 15	Postpériode.....	262-255	41,0	18,3	1,9	2,9	6,15	0,87	4,0	0,6	6,3
					Rat n° 22						
6 à 8	Prépériode.....	247	228	89	19,2	15,7	17,2	3,9	10,4	3,6	
9 à 11		230	163	69	15,1	10,0	13,7	3,0	12,0	1,7	
			65,1	26,3	5,7	4,3	5,15	1,15	3,7	0,9	18
12 à 14	*Arginine*.....	230	240	114	17,3	19,0	22,2	2,3	13,5	4,5	
15 à 17			363	274	20,8	13,7	28,0	2,1	11,1	5,6	
18 à 20		208	218	114	15,9	30,8	23,5	2,9	12,1	8,1	
			91,2	55,8	5,8	7,0	8,2	0,8	4,1	2,0	7,5
21 à 23	Postpériode.....	208	145	37,7	12,1	7,6	28,5	2,4	11,5	1,0	
24 à 26		195	141	39,9	11,5	8,3	15,5	2,9	11,8	0,8	
			47,6	12,9	3,9	2,65	7,3	0,9	3,9	0,3	15,8

TABLEAU XII.

Adultes. — Dépense endogène minimum (*suite*).

Jours		Poids	N urinaire	N urée	N aminé	N NH_3	N allantoïne	N acide urique + bases puriques	N créatinine	N créatine	N indéterminé
			Rat n° 28								
0		275									
6 à 8	Prépériode.....	250	157	43,2	14,6	7,5	29,1	2,6	10,6	3,1	
9 à 11		237	147	47,4	20,8	12,5	25,2	2,5	12,1	1,8	
			50,6	**15,1**	**5,9**	**3,3**	**9,0**	**0,85**	**3,8**	**0,8**	**11,8**
12 à 14	*Arginine*.....	237	240	114	14,9	8,6	22,5	2,2	12,4	5,9	
15 à 17			366	256	10,3	39,9	13,3	1,5	12,0	10,0	
18 à 20		198	176	120	9,2	4,6	15,9	2,7	11,8	8,1	
			87	**54,4**	**3,8**	**5,9**	**5,7**	**0,7**	**4,0**	**2,7**	**9,8**
21 à 23	Postpériode.....	198	156	45,3	10,8	7,6	16,0	1,8	11,3	2,1	
24 à 26		190	156	48,3	9,5	7,8	18,0	2,3	10,9	5,1	
			52,0	**15,6**	**3,4**	**2,6**	**5,6**	**0,7**	**3,7**	**1,2**	**19,2**
			Rat n° 24								
0		260									
7, 8	Prépériode.....	242	92,0	48,2	10,1	3,8	13,9	1,2	6,7	0,08	
9, 10		228	95,2	42,4		7,8	12,5	1,2	6,7	0	
			46,8	**22,6**	**2,5**	**2,9**	**6,6**	0,6	**3,35**	**0,02**	**8,2**
11, 12	*Arginine*.....	228	192	153	2,35	6,0	15,0	2,8	6,0	4,9	
13, 14		205	249	211	2,65	4,0	12,0		4,8	3,6	
			110	**91**	**2,5**	**2,5**	**6,7**	**0,7**	**2,7**	**2,1**	**1,8**
16, 17	Postpériode.....	205	86	29,2	2,5	2,7	15,0	2,2	6,3	2,3	
18, 19		195	76	36,4	1,7	4,8	9,0		6,3	1,4	
			40,5	**16,4**	**2,1**	**1,9**	**6,0**	**0,55**	**3,15**	**0,9**	**9,5**

TABLEAU XIII.

ADULTES. — Dépense endogène minimum (*suite*).

Jours		Poids	N urinaire	N urée	N aminé	N NH_3	N allantoïne	N acide urique + bases puriques	N créatinine	N créatine	N indéterminé
					Rat n° 25						
7 à 8	Prépériode.....	215	126	55,5	5,7	13,8	18,2	1,4	6,0	2,0	
9 à 11		195	167	77,0	7,8	24,2	21,0	1,5	8,1	1,8	
			58,6	**26,5**	**2,7**	**7,6**	**7,8**	**0,6**	**2,8**	**0,8**	**9,8**
13 à 14	*Histidine*	192	184	109	7,7	17,1	15,0	0,86	5,0	4,9	
15 à 16		172	200	111	16,8	17,2	11,3	1,34	4,4	5,0	
			96	**55,0**	**6,1**	**8,5**	**6,6**	**0,55**	**2,4**	**2,5**	**14,3**
17	Postpériode.....	172	34	14,8		5,0	4,4		2,2	0,3	
18		170	37	14,5	7,8	6,5	5,0	1,5	1,9	0,3	
19			36,5	14,0		7,3	5,1		2,2	1,8	
			35,8	**14,4**	**2,6**	**6.3**	**4,8**	**0,5**	**2.1**	**0,8**	**4,3**
					Rat n° 27						
4 à 7	Prépériode.....	195-180	**74,5**	**46,5**	**5,9**	**—**	**7,90**	**—**	**—**	**—**	**—**
8 à 11	*Histidine*	180-167	**99,0**	**65,2**	**8,5**	**—**	**6,25**	**—**	**—**	**—**	**—**
12 à 15	Postpériode.....	167-165	**55,5**	**34,0** (1)	**5,6**	**—**	**7,45** (2)	**—**	**—**	**—**	**—**

(1) N urée + NH_3 (2) N allantoïne + N acide urique.

TABLEAU XIV.

Adultes. — Dépense endogène minimum (*suite*).

Jours		Poids	N urinaire	N urée	N aminé	N NH_3	N allantoïne	N acide urique + bases puriques	N créatinine	N créatine	N indéterminé
					Rat n° 26						
11 à 12	Prépériode.....	242	121	56,5	5,7	13,7	17,2	1,12	6,5	2,5	
13 à 15		218	184	93,5	8,1	20,4	25,0	1,50	8,8	0,3	
			61	**30**	**2,7**	**6,8**	**8,4**	**0,52**	**3,0**	**0,5**	**9**
16 à 17	*Histidine*	218	215	154	5,2	11,9	16,9	—	5,2	3,1	
18 à 19			142	86	6,5	11,8	12,1	1,1	5,7	1,0	
20 à 21			160	114	5,9	8,5	11,5	1,25	4,6	5,8	
22			87	58	6,2	3,5	6,6	1,25	2,1	2,4	
23		192	97	64		5,2	6,4		2,3	4,0	
			87,6	**59,5**	**3,0**	**5,1**	**6,7**	**0,60**	**2,5**	**1,9**	**8,3**
24	Postpériode.....	192	53	24	6,6	4,2	6,1	0,95	3,0	1,0	
25			57	28		4,4	8,3		2,6	1,2	
26 à 27		191	83	34,5	6,6	8,5	14,4	0,7	4,7	3,0	
			48,2	**21,6**	**3,2**	**4,3**	**7,2**	**0,41**	**2,6**	**1,3**	**7,5**

TABLEAU XV.

ADULTES. — Dépense endogène minimum (*suite*).

Jours		Poids	N urinaire	N urée	N aminé	N NH_3	N allantoïne	N acide urique + bases puriques	N créatinine	N créatine	N indéterminé
					Rat n° 30						
5 à 6	Prépériode.....	270	92,0	44,6	10,4	5,6	12,6	—	5,5	1,6	
7 à 9		250	70,6	34,8		5,1	14,4		5,8	0,2	
			40,6	**19,8**	**2,6**	**2,65**	**6,75**	—	**2,83**	**0,45**	**5,5**
10 à 13	*Tyrosine*.....	250-220	289	176	8,0	31,6	26,4	—	10,0	2,0	
			72,2	**44,0**	**2,0**	**7,9**	**6,6**	—	**2,5**	**0,5**	**8,7**
14 à 15	Postprériode.....	220	99,4	41,6	6,0	17,7	10,0	—	6,2	0,9	
16 à 17		215	78,4	36,8		6,5	11,2	—	5,7	2,6	
			44,5	**19,6**	**1,5**	**6,05**	**5,3**	—	**2,97**	**0,9**	**8,2**
					Rat n° 31						
6 à 10	Prépériode.....	190-165	**62,5**	**36,0**	**1,4**	**4,8**	**7,3**	—	**2,4**	**1,3**	
11 à 14	*Tyrosine*.....	165-152	**82,0**	**50,5**	**0,7**	**9,9**	**5,0**	—	**2,1**	**2,5**	
15 à 16	Postprériode.....,	152-148	**65,7**	**36,6**	**1,1**	**6,4**	**6,3**	—	**2,0**	**2,0**	

TABLEAU XVI.

ADULTES. — Dépense endogène minimum (*suite*).

Jours		Poids	N urinaire	N urée	N aminé	N NH_3	N allantoïne	N acide urique + bases puriques	N créatinine	N créatine	N indéterminé
					Rat n° 28						
7 à 9	Prépériode.....	300	171	78	12,2	12,6	25,4	2,07	11,8	0,5	
10 à 12		275	145	59	11,7	12,4	31,8	1,83	11,0	0,3	
			52,6	**22,8**	**3,98**	**4,16**	**9,53**	**0,65**	**3,8**	**0,13**	**7,6**
13 à 14	*Tryptophane*.....	275	148	79	—	14,2	22,8	1,3	8,0	3,5	
15 à 16			158	90,5	7,3	22,8	12,6	1,1	5,7	3,6	
17 à 18		246	134	76,5	5,7	12,8	20,4	1,5	6,8	2,2	
			73,3	**44,3**	**3,25**	**9,76**	**9,3**	**0,65**	**3,4**	**1,5**	**1,1**
19 à 20	Postpériode	246	120	60	6,2	10,4	16,5	1,35	6,2	3,1	
21 à 22		230	178	63	8,0	8,7	21,9	1,5	10,3	3,9	
			59,6	**25,2**	**2,8**	**3,82**	**7,68**	**0,57**	**3,3**	**1,4**	**5,4**

TABLEAU XVII.

ADULTES. — Alimentation azotée.

Jours		Poids	N urinaire	N urée	N aminé	N NH_3	N allantoïne	N acide urique + bases puriques	N créatinine	N créatine	N indéterminé
					Rat n° 32						
1 à 3	Prépériode.....	245	262	167	22,6	7,9	31,6	2,75	8,6	0,65	
4 à 6		232	249	165	10,3	14,4	30,0	2,65	10,2	0,30	
			85	**55,3**	**5,5**	**3,7**	**10,2**	**0,9**	**3,1**	**0,16**	**6**
8 à 9	*Arginine*.....	232	234	182	8,8	8,1	17,5	1,9	8,1	5,7	
10 à 11			240	174	8,8	18,8	18,2	1,7	7,4	4,6	
12 à 13		225	296	236	7,6	17,6	22,7	1,75	6,8	2,9	
			128	**98,3**	**4,2**	**7,4**	**9,8**	**0,9**	**3,7**	**2,2**	**1**
15 à 17	Postprériode.....	225	218	134	11,0	8,6	30,0	2,9	12,0	4,4	
18 à 20		225	206	119	8,8	9,6	27,0	2,3	9,9	4,0	
			70,6	**42,1**	**3,3**	**3,0**	**9,5**	**0,88**	**3,65**	**1,3**	**7**
					Rat n° 33						
2 à 6	Prépériode.....	195-195	59,8	32,1	2,75	8,5	6,0	—	1,85	0,5	8,5
7 à 18	*Arginine*.....	195-192	87,2	62,4	2,9	8,4	6,4	—	1,95	0,8	4
12 à 15	Postprériode.....	192-202	42,2	17,6	2,65	5,6	4,4	—	1,85	1,1	8

TABLEAU XVIII.

ADULTES. — Alimentation azotée (*suite*).

Jours		Poids	N urinaire	N urée	N aminé	N NH_3	N allantoïne	N acide urique + bases puriques	N créatinine	N créatine	N indéterminé
					Rat n° 34						
1 à 3	Prépériode.....	217	269	170	15,9	10,8	31,2	2,3	6,7	1,9	
4 à 6		205	240	160	12,0	10,3	25,5	2,1	10,4	4,6	
			84,8	**55,0**	**4,6**	**3,5**	**9,4**	**0,73**	**2,85**	**1,1**	**2,6**
8 à 9	*Histidine*.....	200	166	112	11,3	7,7	19,5	1,5	6,3	1,6	
10 à 11			220	129	21,7	17,2	18,2	2,0	5,0	3,3	
12 à 13		195	220	111	21,7	15,4	18,8	2,1	4,5	3,7	
			101	**58,6**	**9,1**	**6,7**	**9,4**	**0,93**	**2,6**	**1,4**	**12**
15 à 17	Postprériode.....	195	190	115	10,7	5,6	28,8	2,1	9,2	3,8	
18 à 20		190	160	105	7,8	5,2	20,2	2,0	7,9	0,5	
			58,3	**36,6**	**3,1**	**1,8**	**8,2**	**0,7**	**2,85**	**0,7**	**4**
					Rat n° 35						
2 à 6	Prépériode.....	205 - 200	**46,8**	**28,0**	**2,8**	**4,2**	**6,9**	—	**2,25**	**0,55**	**2**
7 à 11	*Histidine*.....	200 - 200	**83,6**	**38,7**	**8,6**	**8,6**	**6,3**	—	**2,45**	**0,60**	**22**
12 à 15	Postprériode.....	200 - 200	**36,0**	**14,1**	**4,3**	**5,4**	**4,3**	—	**2,50**	**0,55**	**5**
					Rat n° 35 bis						
4 à 6	Prépériode.....	200	**68,0**	—	—	—	**10,6**	—	—	—	—
7 à 10	*Histidine*.....	200	**87,4**	—	—	—	**12,0**	—	—	—	—
11 à 13	Postprériode.....	200	**70**	—	—	—	**9,5**	—	—	—	—

TABLEAU XIX.

JEUNES. — Dépense endogène minimum.

Jours		Poids	N urinaire	N urée	N NH_3	N allantoïne	N créatinine	N créatine
			Rat n° 36 ♀					
4 à 6	Prépériode.....	115-113	25,6	11,1	4,6	2,9	1,05	0,95
7 à 9	*Glycocolle*.....	113-104	30,7	16,9	4,9	2,5	0,95	0,85
10 à 12	Postpériode.....	104-100	24,2	9,95	4,6	2,3	1,0	0,80
			Rat n° 37					
3 à 5	Prépériode.....	95-90	26,5	—	—	4,8	1,1	0,8
6 à 8	*Glycocolle*.....	90-88	84,6	—	—	3,7	1,1	2,8
9 à 11	Postpériode.....	88-85	21,9	—	—	4,1	1,0	1,0
			Rat n° 38 ♀					
4 à 6	Prépériode.....	130-127	27,9	13,6	6,3	3,0	1,1	0,8
7 à 9	*Alanine*.....	127-115	32,7	18,5	5,6	3,0	1,05	0,7
10 à 12	Postpériode.....	115-110	24,7	9,1	4,5	2,6	1,05	0,75
			Rat n° 39 ♀					
3 à 5	Prépériode.....	110-105	26,4	—	—	4,5	1,15	0,95
6 à 8	*Arginine*.....	105-102	63,1	—	—	6,2	0,9	1,05
9 à 11	Postpériode.....	102-95	17,6	—	—	5,4	1,0	0,25

TABLEAU XXI.

JEUNES. — Dépense endogène minimum.

Jours		Poids	N urinaire	N urée	N NH_3	N allantoïne	N créatinine	N créatine
			Rat n° 39 *bis*					
4 à 5	Prépériode.....	75-65	14,8	6,15	1,75	4,0	0,72	0,03
6 à 9	*Arginine*..... ..	65-62	—	10,0	3,25	4,3	0,65	0,28
—	—	—	—	—	—	—	—	—
			Rat n° 40 ♀					
4 à 6	Prépériode.....	85-75	24,8	—	—	2,60	—	—
7 à 9	*Arginine*.....	75-65	30,6	—	—	3,52	—	—
10 à 11	Postpériode....	65-60	24,9	—	—	2,64	—	—
			Rat n° 41 ♀					
3 à 5	Prépériode.....	120-115	37,8	18,3	4,3	4,1	1,4	0,6
6 à 8	*Histidine*	115-110	41,6	22,5	5,9	4,4	1,3	0,9
9 à 11	Postpériode.....	110-110	23,3	12,1	2,9	2,7	1,2	0,1
			Rat n° 42 ♂					
4 à 5	Prépériode.....	90-85	18,4	6,3	2,8	3,60	0,98	0
6 à 9	*Histidine*	85-72	24,4	9,3	2,9	5,05	0,80	0,52
10 à 12	Postpériode.....	72-70	19,0	6,3	2,75	3,30	0,98	0,05

TABLEAU XXII.

JEUNES. — Alimentation azotée.

Jours		Poids	N urinaire	N urée	N aminé	N NH_3	N allantoïne	N acide urique + bases puriques	N créatinine	N créatine	N indéterminé
					Rat n° 43						
4 à 6	Prépériode.....	105	105	49	10,5	10,0	16,5	2,7	3,0	0,8	
7 à 9		100	94	42		9,0	12,1		3,7	3,1	
			33,1	**15,1**	**1,75**	**3,1**	**4,76**	**0,45**	**1,1**	**0,65**	**6,2**
11 à 13	*Glycocolle*.....	100	178	122	14,7	13,2	14,6	2,75	5,4	3,5	
14 à 16		98	178	124		15,0	14,0		4,4	5,1	
			59,3	**41**	**2,45**	**4,7**	**4,76**	**0,46**	**1,6**	**1,4**	**3,0**
17 à 19	Postpériode.....	98	121	53	11,4	10,8	12,7	2,35	4,6	1,8	
20 à 22		102	134	93		10,8	13,9		4,9	1,9	
			42,5	**24,3**	**1,9**	**3,6**	**4,26**	**0,39**	**0,6**	**1,6**	**3,9**
					Rat n° 44						
4 à 9	Prépériode.....	83 - 82	**28,1**	**13,5**	**1,55**	**2,8**	**4,4**	**0,35**	**1,2**	**0,15**	**4**
11 à 16	*Alanine*.....	82 - 82	**41,0**	**26,6**	**1,8**	**2,4**	**3,8**	**0,36**	**1,0**	**0,20**	**4,8**
17 à 22	Postpériode.....	82 - 85	**27,4**	**12,8**	**—**	**2,4**	**3,0**	**0,36**	**1,2**	**0,5**	**—**
					Rat n° 45						
5 à 10	Prépériode.....	92 - 90	**27,5**	**14,8**	**—**	**4,95**	**4,3**	**0,18**	**1,3**	**0,3**	**—**
12 à 16	*Citrate* NH_4.....	90 - 80	**44,2**	**27,6**	**1,2**	**5,25**	**3,6**	**0,22**	**1,2**	**1,15**	**3,9**
18 à 21	Postpériode.....	80 - 80	**41,9**	**20,8**	**2,0**	**3,60**	**3,0**	**0,24**	**1,35**	**0,7**	**—**

TABLEAU XXIII.

JEUNES. — Alimentation azotée (*suite*).

Jours		Poids	N urinaire	N urée	N aminé	N NH_3	N allantoïne	N acide urique + bases puriques	N créatinine	N créatine	N indéterminé
					Rat n° 46						
4 à 6	Postpériode.....	65	92	53	17,4	9,9	15,0	1,9	3,9	0.35	—
7 à 9		67	87	43		9,9	9,0		3.2	1,75	—
			29,8	**16,0**	**2,9**	**3,3**	**4,0**	**0,32**	**1,2**	**0,35**	
11 à 13	*Cystine*.....	67	124	37	49,8	43,7	10,0	2,0	3,6	1,7	—
14 à 16		65	135	29		63,9	10,3		3,4	2,1	—
			43,1	**11,0**	**8,3**	**17,8**	**3,4**	**0,33**	**1,15**	**0,63**	
17 à 19	Postpériode.....	65	79,5	35,4	10,8	10,2	12,9	2,0	4,2	3,4	—
20 à 22		72	81,5	51,0		14,6	10,5		4,5	3,0	—
			26,8	**14,4**	**1,8**	**4,1**	**3,9**	**0,33**	**1,45**	**1,06**	
					Rat n° 47						
4 à 9	Prépériode.....	95-95	35,1	19,2	1,5	2,8	4,4	0,44	1,2	0,7	—
11 à 16	*Lysine* 2 HCl.....	95-87	57,6	29,1	1,8	15,8	4,3	0,38	1,3	0,7	—
17 à 22	Postpériode.....	87-87	38,4	21,1	3,7	2,8	4,2	0,33	1,4	0,5	—
					Rat n° 48						
5 à 10	Prépériode.....		31,1	18,0	1,5	5,5	3,5	0,39	1,2	1,3	—
12 à 16	*Tryptophane*.....		54,5	36,6	—	10,1	3,6	—	1,2	2,25	—
18 à 21	Postpériode.....	80-70	66,9	38,7	2,5	12,0	4,0	0,34	1,3	1,6	—
le 22		meurt									

TABLEAU XXIV.

JEUNES. — Alimentation azotée (*suite*).

Jours		Poids	N urinaire	N urée	N aminé	N NH_3	N allantoïne	N acide urique + bases puriques	N créatinine	N créatine	N indéterminé
						Rat n° 49 ♀					
2 à 4	Prépériode.....	92	140	95,4	16,5	9,0	9,3	2,04	3,75	4,05	
5 à 7		92	108	75,3		8,2	12,5		3,90	2,05	
			41,3	**26,8**	**2,75**	**2,85**	**3,6**	**0,34**	**1,25**	**1,0**	
8 à 11	*Arginine*.....	92	208	151	13,2	13,8	19,0	3,3	3,6	3,6	
11 à 14		97	160	116		15,2	18,0		3,75	4,5	
			61,6	**44,5**	**2,2**	**4,8**	**6,2**	**0,55**	**1,2**	**1,35**	
16 à 18	Postpériode.....	95	140	67,2	10,5	10,6	18,0	3,1	3,9	5,6	
19 à 20			84	47,6		7,6	7,5		2,5	2,2	
21 à 22		97	56	28.8		9,8	6,8		3,2	1,6	
			41,0	**20,5**	**1,5**	**4,0**	**4,6**	**0,44**	**1,35**	**1,35**	

TABLEAU XXV.

JEUNES. — Alimentation azotée (*suite*).

Jours		Poids	N urinaire	N urée	N aminé	N NH_3	N allantoïne	N acide urique + bases puriques	N créatinine	N créatine	N indéterminé
					Rat n° 50 ♀						
5 à 7	Prépériode.....	98	123	78	5,5	11,2	7,3	1,92	4,4	1,8	
8 à 10		92	99	68,4		5,4	7,0		4,5	1,0	
			37	**24,4**	**0,9**	**2,75**	**2,36**	**0,32**	**1,5**	**0,3**	
11 à 13	*Arginine*.....	92	166	132	8,2	5,0	13,5	2,4	5,2	1,9	
14 à 16		98	187	150		6,1	12,8		4,4	1,4	
			58,8	**47**	**1,35**	**1,85**	**4,38**	**0,4**	**1,6**	**0,55**	
17 à 19	Postpériode.....	98	113	76,8	7,9	12,0	7,4	1,74	4,1	0,12	
20 à 22		103	119	76,2		15,9	6,8		4,4	0,6	
			38,6	**23,8**	**1,3**	**4,65**	**2,36**	**0,29**	**1,35**	**0,12**	
					Rat n° 50 *bis* ♀						
4 à 5	Prépériode.....	32-30	14,5	—	—	—	1,62	—	—	—	
6 à 7	*Arginine*.....	30-30	23,2	—	—	—	2,12	—	—	—	
8 à 9	Postpériode.....	30-28	15,3	—	—	—	1,60	—	—	—	

TABLEAU XXVI.

JEUNES. — Alimentation azotée (*suite*).

Jours		Poids	N urinaire	N urée	N aminé	N NH_3	N allantoïne	N acide urique + bases puriques	N créatinine	N créatinine	N indéterminé
						Rat nº 51					
5 à 7	Prépériode.....	102	110	69,6	6,3	6,1	9,7	1,2	4,5	1,2	—
8 à 10		97	99	57,9		5,0	7,4		4,5	1,1	—
			34,8	**21,2**	**1,05**	**1,85**	**2,85**	**0,2**	**1,5**	**0,38**	—
11 à 13	*Histidine*.....	97	161	120	9,6	7,0	15,0	1,5	5,5	2,0	—
14 à 16		102	184	134		9,8	14,1		4,9	1,9	—
			57,5	**42,3**	**1,6**	**2,8**	**4,85**	**0,25**	**1,7**	**0,65**	—
17 à 19	Postprériode.....	102	131	89	9,3	12,0	11,1	1,1	4,7	0,45	—
20 à 22		110	136	80		15,3	7,6		4,3	0,45	—
			44,5	**28,1**	**1,55**	**4,55**	**3,1**	**0,2**	**1,5**	**0,2**	—

TABLEAU XXVII.

JEUNES. — Alimentation azotée (*suite*).

Jours		Poids	N urinaire	N urée	N aminé	N NH_3	N allantoïne	N acide urique + bases puriques	N créatinine	N créatine	N indéterminé
					Rat n° 52						
5 à 7	Prépériode	92	103	62	6,9	7,0	8,9	1,5	5,1	1,7	—
8 à 11		92	82	49		4,8	6,8		4,6	1,4	—
			30,8	**18,5**	**1,15**	**1,95**	**2,6**	**0,25**	**1,6**	**0,5**	—
11 à 13	*Histidine*	92	129	92	10,5	5,4	9,5	4,5	4,5	1,9	—
14 à 16		92	144	94		15,3	13,1		4,1	1,6	—
			45,5	**31,0**	**1,75**	**3,45**	**3,75**	**0,75**	**1,45**	**0,6**	—
17 à 19	Postpériode.....	92	114	75	6,9	8,5	9,0	2,4	3,9	0,3	—
20 à 22		100	119	73		12,9	8,5		4,1	1,2	—
			38,9	**24,6**	**1,15**	**3,55**	**2,9**	**0,4**	**1,35**	**0,25**	—
					Rat n° 53						
2 à 7	Prépériode.....	85-87	**41,6**	**24,7**	**1,5**	**2,6**	**3,85**	**0,28**	**1,05**	**0,5**	—
8 à 13	*Histidine*.....	85-90	**74,6**	**30,3**	**10,0**	**7,7**	**4,95**	**0,41**	**1,20**	**1,2**	—
15 à 19	Postpériode..... ...	87-82	**40,4**	**27.2**	**2,0**	**2,7**	**3,9**	**0,35**	**1,05**	**1,4**	—
					Rat n° 54						
3 à 4	Prépériode.....	60 - 50	**24,2**	—	—	—	**2,6**	—	—	—	—
5 à 6	*Histidine*.....	50 - 45	**30,2**	—	—	—	**3,15**	—	—	—	—
7 à 8	Postpériode	45 - 42	**28,6**	—	—	—	**2,0**	—	—	—	—

§ 3. — Discussion des résultats.

Pour discuter le plus aisément possible les résultats, nous avons réuni dans les tableaux XXVIII et XXII les excès des différentes formes d'azote urinaire. Ces excès sont calculés par le procédé simple, sûrement trop simple, qui consiste à comparer l'excrétion moyenne de chaque constituant urinaire pendant la période principale et la moyenne des rejets du même constituant pendant les pré- et postpériodes. Or, si au début de la période d'état du jeûne protéique, la dépense azotée diminuant, ses composés subissent une réduction à peu près rectiligne, cela n'est vrai qu'en première approximation. Il n'est point rigoureux mais seulement approché d'assimiler à une droite la courbe que dessine l'excrétion de chaque composé et l'erreur que l'on fait est d'autant plus grande que la pente de variation est plus accentuée : on estimera donc trop haut la valeur qu'aurait eue le rejet de la forme azotée considérée pendant la période expérimentale si l'on n'avait pas administré d'acide aminé, et par suite, trop bas le rejet supplémentaire dû au métabolisme de l'acide aminé. Cela sera particulièrement marqué avec l'azote total et l'azote uréique, et plus avec le premier qu'avec le deuxième, car ce sont les formes azotées rejetées dans la plus grande abondance et dont la décroissance est la plus rapide.

Néanmoins, sous la réserve de ne pas accorder aux excès calculés une exactitude à laquelle ils ne sauraient prétendre, leur considération permet de faire quelques utiles observations.

I. Participation de l'azote protidique aux déchets du type protidique : urée, azote aminé, ammoniac ; sur le rôle de l'ornithine dans l'uréogenèse. (Tableaux XV et XVI).

A. Dans la plupart des cas, la quasi totalité de l'azote introduit par l'acide aminé va à la somme [N urée + N α-aminé + N ammoniacal]. Il arrive même fréquemment, et c'est presque la règle quand l'acide aminé a été ajouté au régime glucidique, que l'azote ainsi retrouvé surpasse le rejet supplémentaire de l'azote total.

Fait paradoxal de prime-abord, mais qui peut résulter d'une triple conjoncture.

1° Le procédé de calcul employé, à cause de l'évolution subie par la dépense azotée spécifique avec le progrès du jeûne pro-

téique, peut, ainsi que nous l'avons dit, conduire à une évaluation trop faible des excès, l'erreur ayant des chances d'être le plus grande pour l'azote total. L'inexactitude des excès pourra être invoquée dans le cas du glycocolle (Rats 1, 2, 36 et 43), de l'alanine (Rats 3, 38, 44), de l'acide glutamique (Rat 9), de l'histidine pour le Rat 26. Il est peu probable qu'elle suffise toujours, qu'on lui pût rapporter toute la différence trouvée dans les cas de la leucine (Rats 7 et 8), du tryptophane (Rats 28 et 29), de l'arginine (Rats 22, 23, 24) et surtout de l'ornithine (Rats 16 et 16 bis). Là, l'excès de l'azote uréique surpasse déjà, à lui seul, l'excès de l'azote total et il s'y ajoute des excès importants d'azote aminé et ammoniacal : l'excès d'azote uréique vaut environ 110 p. 100 de l'excès d'azote chez le Rat 23, l'excès d'azote ammoniacal en vaut encore 8 p. 100.

2° On peut alors songer à un effet d'excitation du métabolisme endogène par l'acide aminé ingéré. L'extra-azote trouvé ne serait pas dû tout entier à l'acide aminé absorbé mais à une dégradation supplémentaire des tissus, qui livrerait une proportion d'urée plus grande que l'acide aminé lui-même. Cela est possible pour le tryptophane qui a exercé une action nocive très nette. Mais cela est invraisemblable dans le cas des expériences 16 et 16' où l'azote urinaire ayant à peine augmenté, l'urée s'est brutalement élevée, dans les expériences faites avec l'arginine où la comparaison des pré- et postpériodes montre que l'animal a reçu et transformé impunément l'acide aminé. Vient alors la troisième éventualité.

3° L'urine renferme toujours une part d'azote indéterminé ; faible dans un régime ordinaire, elle devient très importante quand le métabolisme est réduit à son minimum. Or, on sait que l'oxydation protidique, assez fidèlement exprimée par le rapport $\frac{\text{N urée}}{\text{N urée} + \text{N aminé} + \text{N ammoniacal}}$ est d'autant plus faible que la quantité de matières à oxyder est plus petite. On peut penser qu'au-dessous d'un certain niveau d'oxydation tout au moins, de l'azote n'ayant pu aller jusqu'à l'urée, sera rejeté sous une forme que nous n'atteignons pas couramment, — peut être partiellement dans l'azote aminé —, et qui reste enclose dans l'azote indéterminé ; on peut concevoir que l'arrivée d'"une masse importante d'acides aminés se produisant alors, l'intensité et le degré des oxydations s'en trouvant en conséquence relevés, plus d'urée pût se former, prit part au rejet azoté total au détriment de l'azote indéterminé.

TABLEAU XXVIII.

Participation de l'azote protidique au rejet de l'urée, de l'azote aminé, de l'ammoniac, selon la nature des acides aminés.

Administration de :	Rat n°	Excès N total	Excès N des déchets protidiques				Rat n°	Excès N total	Excès N des déchets protidiques			
			N urée	N aminé	N NH_3	Total			N urée	N aminé	N NH_3	Total
ADULTES.— Dépense endogène minimum.												
Glycocolle	1	22,0	22,1	0,3	0,85	23,2	2	36,9	36,5	0,2	1,0	37,7
Alanine	3	13,6	10,7	0	3,1	13,8	4	20,4	15,6	—	—0,05	15,4
Acide aspartique	6	18,1	16,1	0,28	1,35	17,7	5	16,4	14,5	0,15	1,3	16,0
Acide glutamique	9	7,9	7,7	0,71	0,83	9,3	—	—	—	—	—	—
Proline	10	43,0	40,2	0,35	1,6	41,2	11	49,6	49,0	—0,47	—0,28	48,2
Leucine	7	18,3	18,8	—0,55	3,35	21,6	8	10,8	14,7	—0,5	2,7	16,9
Cystine	12	— 5,2	—10,9	5,25	4,6	— 1,5	13	6,2	—13,3	3,55	7,4	—3,35
Lysine	15	17,2	4,0	0,15	10,0	14,15	14	41,4	42,2	0,55	3,08	45,8
Ornithine	17	33,0	8,3	0,48	24,4	33,2	18	64,4	59,3	0	4,97	64,3
—	16	4,7	10,5	—	—0,4	—	16bis	7,3	12,5	—	—0,24	—
Guanidine	19	32,4	22,3	0,53	0,05	22,9	20	23,0	10,9	0,55	—0,67	12,1
Arginine	23	35,2	39,0	—0,85	2,95	42,8	24	64,4	71,5	0,20	0,1	71,8
—	22	34,9	36,2	1,5	3,53	38,2						
Histidine	25	48,8	34,6	3,45	1,55	39,6	26	33,0	33,7	0,05	—0,45	33,4
—	27	39,0	25,0	2,9	avec N urée	27,9						
Tryptophane	28	17,2	20,3	—0,15	5,77	25,9						
Tyrosine	30	29,7	24,3	0	3,55	27,8	31	17,9	14,3	—0,55	4,3	17,8
Citrate NH_4	21	20,3	20,2	0,3	1,55	21,8						

TABLEAU XXVIII (*suite*).

Participation de l azote protidique au rejet de l'urée, de l'azote aminé, de l'ammoniac, selon la nature des acides aminés.

Administration de :	Rat n°	Excès N total	Excès N des déchets protidiques				Rat n°	Excès N total	Excès N des déchets protidiques			
			N urée	N aminé	N NH_3	Total			N urée	N aminé	N NH_3	Total
ADULTES. — Alimentation azotée.												
Arginine	32	50,2	49,6	— 0,2	4,0	53,4	33	36,2	34,7	—0,2	1,3	35,8
Histidine	34	29,5	12,8	5,25	4,0	17,0	35	42,2	17,7	5,05	3,8	26,6
JEUNES.— Dépense endogène minimum.												
Glycocolle	36	5,8	6,4	—	0,3	6,7						
Alanine	38	6,4	7,1	—	0,2	7,3						
Arginine	39 bis		3,85	—	1,50	5,35				—		
Histidine	41	11,1	7,3	—	2,3	9,6	42	5,7	3,0	—	0	3,0
JEUNES.— Alimentation azotée.												
Glycocolle	43	21,4	22,2	0,58	1,38	23,2						
Alanine	44	13,3	13,5	—	—0,2	13,3						
Citrate NH_4	45	9,5	9,8	—0,8	1,0	10,0						
Lysine	47	19,5	9,0	—0,8	13,0	20,2						
Cystine	46	14,8	— 4,1	5,9	14,1	15,9						
Tryptophane	48	23,4	18,6	—	4,6	23,2						
Arginine	49	20,5	20,9	0,1	1,4	22,4	50	21,0	22,9	0,25	—1.85	21,3
Histidine	51	33,6	4,4	8,5	5,05	17,9	52	11,7	9,5	0,6	0,7	10,8
—	53	17,9	17,6	0,3	—0,4	17,5						

Comment varie cet azote indéterminé dans les expériences d'adjonction des acides aminés à un régime fixe, et dans le cas le plus intéressant, au régime glucidique ?

Sa valeur n'est évidemment qu'une approximation particulièrement grossière, puisque son calcul fait retomber sur elle, et les erreurs absolues faites sur l'azote total, et celles faites sur l'azote des divers composés dosés ; il n'en peut donc être tenu compte qu'avec prudence.

Incontestablement élevé avec la guanidine et l'histidine, il ne traduit alors que le rejet en nature ; l'azote aminé de l'histidine rejetée en nature ne représente que le tiers de l'azote total de cet acide aminé, et l'azote indéterminé se trouve augmenté des deux autres tiers ; l'azote de la guanidine rejetée en nature ne figure que dans l'azote total, car nous le verrons, la part aminée de son azote ne peut être atteinte par le dosage de l'azote aminé total.

Elevé encore sous l'effet de la cystine, il doit signifier une résistance apportée par la cystine à l'oxydation protéique.

Avec les autres acides aminés, il semblerait plutôt diminuer. Mais nous n'insisterons que sur l'arginine qui, systématiquement, lui a fait subir une baisse sensible.

		Prépériode	Arginine	Postpériode
Rat 22.....	N total	65,1	91,2	47,6
	N indéterminé..	18	7,5	15,8
Rat 23.....	N total.....	50,6	87,0	52,0
	N indéterminé .	11,8	9,8	19,2
Rat 24.....	N total.....	46,8	110	40,5
	N indéterminé..	8.2	1,8	9,5

Les expériences 17 et 18 faites avec l'ornithine donnent des résultats moins frappants. Quant aux expériences 16 et 16', particulièrement intéressantes par les variations de l'urée, elles ne comportent malheureusement pas le dosage de l'azote aminé et l'on ne peut guère évaluer, sans lui, l'azote indéterminé.

Au total, le cas de l'arginine au moins, semble pouvoir appuyer

l'idée que l'azote indéterminé peut céder de l'azote à l'urée, et faire que l'azote de l'urée prenant dans le rejet azoté total une part plus grande, l'excès d'azote uréique dépasse l'excès d'azote rejeté après l'administration d'un acide aminé.

*
**

B. Quelle est l'importance relative des déchets protidiques rejetés en excès ?

L'importance de l'uréification est directement donnée par le rapport $\frac{\text{N urée en excès}}{\text{N total en excès}}$.

L'arginine, l'ornithine, le tryptophane, la leucine, la proline, le glycocolle, le citrate d'ammonium sont largement uréifiés.

La tyrosine et l'alanine, l'acide aspartique le sont à un degré moindre. Pour la tyrosine, l'extra-azote compte 82 et 80 p. 100 de sa valeur en extra-urée ; pour l'alanine 79,5 et 76,5 ; pour l'acide aspartique 89 et 88,5.

Enfin, la cystine, l'histidine, la guanidine ne sont transformées que très imparfaitement en urée. Lors de l'ingestion de cystine, l'urée s'effondre devant l'azote aminé et l'ammoniac ; presque quantitativement rejetée sous forme d'urée dans les expériences 26, 52 et 53, l'histidine ne donne qu'une faible part de son azote à l'urée dans les expériences 25, 27, 34, 35, 41, 51. Ajoutée au régime glucidique, la guanidine réapparaît en urée à raison de 69 et 47 p. 100 de l'extra-azote qu'elle a provoqué.

Mais la connaissance de la part que se réserve l'azote uréique dans l'azote rejeté total doit être complétée par la part que s'y réservent l'azote aminé et l'azote ammoniacal ; les raisons de l'imperfection de l'uréification s'en éclairent.

L'azote α-aminé urinaire, c'est-à-dire l'azote dosé par formoltitration ou par la méthode de Van Slyke est toujours difficile à interpréter, puisqu'il exprime, non la quantité d'un composé urinaire, mais le nombre de groupements d'une nature donnée. Quelle que soit la fraction qu'il représente dans l'azote des corps auquel il participe, il doit néanmoins être considéré comme l'indication de la capacité de l'organisme à transformer les corps aminés en urée. Et cela est particulièrement vrai quand, ayant administré à un animal soumis à un régime fixe, des protides ou des acides aminés, on trouve une augmentation de l'azote α-aminé urinaire. Nous verrons que tel sera le cas de la cystine et de l'histidine.

TABLEAU XXIX.

Participation de l'azote uréique et de l'azote ammoniacal dans l'extra-azote provoqué par l'ingestion des différents acides aminés.

Administration de :	Rat n°	$\frac{\text{Excès N urée}}{\text{Excès N total}}\,100$	$\frac{\text{Excès } NNH_3}{\text{Excès N total}}\,100$	Rat n°	$\frac{\text{Excès N urée}}{\text{Excès N total}}\,100$	$\frac{\text{Excès } NNH_3}{\text{Excès N total}}\,100$
ADULTES.— Dépense endogène minimum.						
Glycocolle	1	100	3,85	2	99	2,7
Alanine	3	79,5	22,8	4	76,5	—0,2
Acide aspartique	6	89	7,5	5	88,5	7,9
— glutamique	9	97,5	10,5	—	—	—
Proline	10	93,5	3,7	11	99	—0,6
Leucine	7	103	18,3	8	136	25
Lysine	15	—	—	14	102	7,45
Ornithine	17	—	—	18	92	7,7
—	16	223	—8,5	16 bis	171	—3,4
Guanidine	19	69	0,1	20	47,5	—2,9
Arginine	23	111	8,4	24	108	0,15
—	22	103,5	10	—	—	—
Histidine	25	71	3,2	24	102	1,3
Tryptophane	28	118	33,5	—	—	—
Tyrosine	30	82	12	21	80	24
Citrate NH_4	21	100	7,6	—	—	—
Arginine	32	99	8	33	93	3,5
Histidine	34	43	13,5	35	42	9,0

Administration de :	Rat n°	$\frac{\text{Excès N urée}}{\text{Excès N total}}\,100$	$\frac{\text{Excès } NNH_3}{\text{Excès N total}}\,100$
JEUNES.— Dépense endogène minimum.			
Glycocolle	36	113	5
Alanine	38	111	3
Histidine	41	66	20,7
Glycocolle	43	103	6,4
Alanine	44	101	3
Citrate NH_4	45	103	10,5
Tryptophane	48	80	19,5
Arginine	49	102	6,3
—	50	109	— 9
Histidine	51	13	15
—	52	81	6
—	53	98	— 2,2

L'azote ammoniacal urinaire est, on le sait, d'origine rénale. Krebs a montré la puissance du pouvoir désaminant du rein [40]. Polonovski et ses collaborateurs [61] ont vu que la traversée rénale enrichit en ammoniac un sang chargé artificiellement d'acides aminés et, corrélativement, élève l'ammoniurie. En ce qu'il a trait aux seuls acides aminés, le phénomène observé par Polonovski s'explique par la transposition *in vivo* de la désamination rénale constatée par Krebs *in vitro*. Mais les mêmes phénomènes se reproduisent avec les sels ammoniacaux ; on peut donc soupçonner à l'ammoniac urinaire une double origine. Tout se passerait comme si l'ammoniac introduit artificiellement ou déversé normalement dans le sang s'y dissimulait aussitôt sous une forme inconnue qu'il dépouille sous l'emprise rénale, — ainsi en serait-il de l'ammoniac résultant de la désamination hépatique ; comme si l'ammoniac produit par la désamination rénale, ne pouvant revêtir dans le rein même cette forme d'immobilisation passagère, était d'une part éliminé, d'autre part entraîné dans la veine hépatique.

Donc, l'azote aminé urinaire est simplement enlevé par le rein ; l'azote ammoniacal apparaît dans l'urine par la conjonction de l'imperfection du travail du foie ou d'autres tissus, dont le but est de désaminer et d'uréifier, et de l'activité rénale subséquente dont l'effet est de désaminer les acides aminés et de découvrir l'ammoniac du sang. Tous deux n'existent que parce que l'uréification n'a pas été consommée.

Quels sont donc les renseignements apportés par l'azote aminé, l'ammoniac ?

La *tyrosine*, l'*alanine*, l'*acide aspartique* sont imparfaitement uréifiés ; mais en compensation de l'urée qui ne s'est pas faite, ils donnent de l'ammoniac, laissent peu d'azote aminé réapparaître en nature. Il semble donc que ce rejet d'ammoniac, maigrement accompagné d'un rejet d'azote aminé, traduise une facilité spéciale à subir la désamination rénale : les molécules qui persistent dans la vague rénale à la sortie du foie, peu nombreuses parce que le foie a déjà bien travaillé, sont rapidement désaminées par le rein. L'acidité du noyau benzénique peut favoriser la désamination de la tyrosine, comme d'après Krebs [40] elle le pourrait faire *in vitro* pour la phénylalanine. Il n'est pas sans intérêt de rappeler que l'alanine, injectée dans l'artère rénale, élève plus l'ammoniémie que le glycocolle [Polonovski, Boulanger, Bizard, 62].

Enfin, une grande facilité à être désaminés par le rein se

manifeste pour le *tryptophane*, la *leucine*, l'*arginine* ; donnant beaucoup d'urée, ils donnent encore, à côté, de l'ammoniac.

Qu'en est-il de la cystine, de l'histidine, de la guanidine ?

La cystine. — La cystine bouscule complètement la répartition des déchets protidiques proprement dits : le rejet d'urée est insignifiant, les rejets d'azote aminé et ammoniacal considérables. Le rejet abondant en nature indique que la cystine a dû circuler longtemps avant que d'être métabolisée ; mais en même temps, la désamination rénale, probablement favorisée par l'acidité que libère la cystine, a pu s'exercer, et donc, entraîner, la forte excrétion ammoniacale observée. L'oxydation de la cystine apparaît ainsi comme difficile, en raison surtout de l'importance vraiment exceptionnelle qu'elle donne à l'azote aminé urinaire, et de la différence qui la sépare, quant à l'azote aminé et à l'ammoniac, des dichlorhydrates de lysine ou d'ornithine : là, l'introduction de l'acide chlorhydrique a entraîné le balancement urée-ammoniac bien connu, et fort peu joué sur l'azote aminé. Le rejet d'azote aminé provoqué par la cystine traduit donc bien une résistance particulière à l'oxydation. La cystine, de plus, pourrait jouer un rôle propre dans les oxydations, car son ingestion, aux doses réalisées, a été suivie d'une économie (Rat 12) ou d'une élévation fort médiocre de la dépense azotée.

L'histidine. — L'azote de l'histidine qui n'est pas retrouvé en urée est rejeté sous forme d'ammoniac ou d'histidine en nature. Exemples :

	Excès N total	Excès N urée	Excès N aminé	Excès N ammoniacal
Rat 25...	48,8	34,6	3,45	1,55
— 34...	29.5	12,8	5,25	4,0
— 35...	42	17,7	5,05	3,8
— 53...	33,6	4,4	8,5	5,05

L'extra-azote aminé est toujours très important et paraît bien indiquer le rejet en nature. Il ne faut pas oublier, en effet, que l'azote aminé de l'histidine ne représente que le tiers de l'azote de cet acide aminé.

L'extra-azote ammoniacal parvient à être significatif parce que l'histidine persiste dans le sang sans être touchée.

Cette remarquable résistance de l'histidine à l'uréification découlait déjà des expériences de Seth et Luck [67] dans lesquelles

l'histidine élève plus faiblement l'urée sanguine que ne le font d'autres acides aminés ; KREBS [40], KREBS et HENSELEIT [41] en donnent un élément d'analyse en montrant que l'addition d'histidine à des coupes de rein ou de foie en survie n'entraîne qu'une désamination ou une uréification infimes.

Ainsi constatée directement, elle confirme les conclusions de l'élégant travail de Mlle LELU sur l'imidazolurie [45]. Après l'ingestion par un Homme d'un important repas protéique, Mlle LELU enregistre le maximum de l'imidazolurie avant celui de l'azoturie. Or, la même expérience montre à TERROINE et FIRDMANN [76] que le coefficient d'oxydation protidique, aussi élevé dans la période de jeûne qui précède le repas que lors d'un catabolisme azoté élevé, s'abaisse légèrement au moment que le repas vient interrompre le jeûne et ne se relève qu'à l'approche du maximum de l'azoturie. TERROINE et FIRDMAN en induisent que les premières fractions détachées de la molécule protéique par la digestion, contiennent des acides aminés résistants à l'oxydation en plus grande abondance que les fractions ensuite libérées. Et Mlle LELU de conclure légitimement, de la comparaison de ces faits, à une résistance de l'histidine.

De notre côté, nous rappellerons que la tyrosine est classiquement tenue pour être précocement dégagée dans la dislocation digestive de la molécule protéique et que nous l'avons vu donner, à côté de l'urée, des quantités appréciables d'ammoniac. C'est une nouvelle cause à l'abaissement du coefficient d'oxydation protidique au début de la digestion protéique ; la même conclusion vaudrait pour le tryptophane, fortement ammoniogène, s'il était confirmé, ainsi que certaines données l'indiquent, qu'il est lui aussi précocement dégagé de la molécule albuminoïde.

Résistante à l'attaque hépatique, résistante à l'attaque rénale, l'histidine doit certainement à la première de ces deux propriétés — qui permet à la désamination rénale d'être efficace *in vivo* bien que peu efficace *in vitro* — de se retrouver partiellement dans l'ammoniac urinaire.

Il convient enfin de noter que certains de nos animaux ont parfaitement réussi à uréifier complètement l'histidine (Rats 26, 52, 53). Ce fait est peut-être à rapporter à une activité, variable suivant les individus, de l'histidase hépatique, ferment capable d'ouvrir le noyau imidazol en donnant de l'ammoniac et de l'acide glutamique, lesquels donneront de l'urée [EDLBACHER et NEBER, 27].

La guanidine. — On retrouve 69 et 47 p. 100 de l'extra-azote (expériences 19 et 20) ; on ne retrouve pas, ou en quantités infimes, d'azote aminé ou ammoniacal. Qu'est devenu l'azote guanidique non uréifié ? Vraisemblablement, il a été rejeté sans avoir subi d'attaque. On ne le retrouve pas parce que aucune des formes azotées recherchées dans l'urine ne permet de l'atteindre ; bien qu'il puisse réagir, dans une certaine mesure, avec l'acide nitreux il n'apparaît pas dans le dosage de l'azote aminé urinaire total : car, pour ce dosage, on procède tout d'abord à une puissante hydrolyse acide de l'urine, plus que suffisante à décomposer la guanidine en CO_2 et NH_3.

La guanidine ne se laisse donc transformer que difficilement en urée. Elle n'est pas non plus facilement désaminée par le rein. Sa résistance à l'uréification est une résistance à la désamination.

⁂

En résumé, l'importance relative de la participation des différents acides aminés à l'azote urinaire uréique, aminé ou ammoniacal, révèle les propriétés suivantes de l'azote engagé dans ces acides aminés :

Une désamination particulièrement difficile pour la guanidine, puisque le rein ne la réalise pas ; pour l'histidine et la cystine, que le rein toutefois peut réaliser, aidé dans le cas de la cystine par l'acidité qu'elle libère.

Une désamination rénale extrêmement facile du tryptophane, de la leucine, facile de l'arginine, de la tyrosine, de l'alanine, de l'acide aspartique ; l'acidité des noyaux la favorise certainement quand il s'agit du tryptophane ou de la tyrosine. Une désamination hépatique facile pour ces mêmes acides aminés puisque, en dehors de l'ammoniac, ils donnent beaucoup d'urée.

Enfin une désamination rénale et hépatique assez facile pour les autres acides aminés, — y compris le citrate d'ammonium, — qui se traduit par une bonne uréification, peu d'azote aminé, peu d'ammoniac.

⁂

C. L'adjonction au régime d'inanition protéique de tous les acides aminés, celle de la guanidine et du citrate d'ammonium, est toujours suivie d'une élévation considérable de l'urée. Cela ne veut pas dire que la théorie de Krebs et Henseleit [41] est inexacte, que la destruction de l'ornithine en tant qu'acide aminé

soumis à la désamination n'est pas une cause limitante de son activité catalytique dans l'uréogenèse ; cela signifie seulement que la pauvreté de l'excrétion uréique dans le métabolisme de jeûne protéique, ne saurait être imputée à une carence de l'organisme en ornithine. Dans la dégradation endogène, l'organisme sait et peut uréifier ; il le fait dès que la masse des corps à uréifier est suffisante, dès que leur nature n'oppose pas à l'accomplissement des diverses opérations de l'uréogenèse, une trop forte résistance. Si l'ornithine lui est nécessaire, il en trouve toujours suffisamment.

Toutefois, tandis que la possibilité manifestée par l'organisme carencé en azote d'uréifier les acides aminés n'infirme ni ne confirme la théorie de Krebs et Henseleit [41] les expériences faites avec l'ornithine et l'arginine pourraient être interprétées en sa faveur.

Nous avons fait quatre expériences avec l'ornithine : deux où les quantités administrées sont très faibles, deux où elles sont fortes, comme ont toujours été fortes les quantités d'arginine ingérées.

Les deux expériences 16 et 16', qui mettent en jeu de faibles quantités d'ornithines sont intéressantes. Elles n'ont, malheureusement pas eu de postpériode, ce qui trouble leur interprétation et restreint leur portée.

L'urée extrêmement faible, particulièrement faible dans la prépériode, fait un véritable bond quand l'ornithine est donnée à l'animal, pourtant sous forme de dichlorhydrate. Sans que l'azote total ait subi une appréciable augmentation — il passe de 35 mg.,5 à 42 mg.,8 ; de 35 mg.,3 à 40 mg. par jour —, le taux de l'urée passe brusquement sous l'impulsion de l'ornithine, de 21 et 26 à 45 et 53 p. 100 de N total. De faibles quantités d'ornithine administrées à deux animaux à la dépense endogène très faible auraient donc permis que de l'azote protidique, arrêté dans sa course vers l'urée, parvint au but. Si ce fait devait être retrouvé, il constituerait visiblement un précieux argument en faveur de l'ornithine, catalyseur de l'uréogenèse.

Métabolisées en quantités abondantes, l'ornithine et l'arginine se distinguent-elles des autres acides aminés ? Nous l'avons dit, par une diminution plus nette de l'azote indéterminé ; sans qu'une action toxique pût être invoquée, — comme ce peut être le cas du tryptophane —, l'arginine semble bien être particulièrement génératrice d'urée, plus en particulier que le citrate d'ammonium.

Enfin, ajoutée à une alimentation azotée, l'arginine donne des quantités d'urée comparables à l'extra-azote qu'elle produit.

II. Participation des acides aminés a la formation des composés puriques : allantoïne, acide urique et bases puriques (Tableau XVII).

1° *Chez le jeune animal.*

Les expériences poursuivies sur le jeune animal ont eu des résultats parfaitement clairs.

Le glycocolle, l'alanine, la cystine, la lysine, le tryptophane, le citrate d'ammonium, ajoutés soit à l'alimentation glucidique, soit à une alimentation azotée, n'ont pas élevé le rejet purique.

Au contraire, l'histidine et l'arginine l'ont nettement augmenté, touchant à la fois l'allantoïne et les corps puriques (acide urique et bases puriques). Il n'est pas inutile de reproduire ci-contre les variations que ces deux acides aminés ont imprimées à l'excrétion purique.

Nul doute n'est permis quant à la conclusion de fait à tirer. A côté de l'histidine, précurseur reconnu des purines, il faut placer l'arginine, ainsi que l'avaient déclaré Ackroyd et Hopkins [6], trouvé Harding et Young [36], contrairement à ce qu'ont affirmé Rose et Cook [64].

Discutons la signification de ces faits.

***

Deux acides aminés, ajoutés à un régime constant, qui couvre, sans plus, les besoins azotés divers, élèvent le rejet purique du jeûne.

C'est donc que la synthèse purique ne saurait se limiter au besoin, rester indifférente à la quantité des précurseurs ingérés. Si, en effet, elle était commandée par le besoin, celui-ci étant satisfait par l'alimentation de base, toute adjonction de précurseur ne saurait l'accroître, le rejet purique ne saurait augmenter. La synthèse purique est donc fonction de la quantité de précurseurs ingérée. Cela ne veut pas dire qu'elle le soit indéfiniment ; peut-être n'avons-nous dû de pouvoir observer une synthèse purique qu'au fait que nous avons opéré au niveau du métabolisme purique normal, et l'eussions-nous laissé échapper si nous avions ajouté les précurseurs supposés à une alimentation plus riche en azote. Cela expliquerait les échecs essuyés par nombre de chercheurs, cela concorde avec la marche de l'accroissement des corps puriques provoqué, dans les expériences de Terroine, Giaja et Bayle [77], par l'enrichissement progressif de la ration en azote protéique.

Histidine								Arginine							
Rat n°	Poids moyen	N allantoïne			N acide urique+bases puriq.			Rat n°	Poids moyen	N allantoïne			N acide urique+bases puriq.		
		Prépériode	*Histidine*	Postpériode	Prépériode	*Histidine*	Postpériode			Prépériode	*Arginine*	Postpériode	Prépériode	*Arginine*	Postpériode
Alimentation azotée.															
51	100	2,85	**4,85**	3,1	0,2	**0,25**	0,2	49	95	3,6	**6,2**	4,6	0,34	**0,55**	0,44
52	100	2,6	**3,75**	2,9	0,25	**0,75**	0,4	50	100	2,36	**4,38**	2,36	0,32	0,4	0,29
53	90	3,85	**4,95**	3,9	0,28	**0,41**	0,35	50 bis	30	1,62	**2,12**	1,60			
54	50	2,6	**3,15**	2,0											
Dépense endogène minimum.															
41	115	4,1	**4,4**	2,7				39	100	4,5	**6,2**	5,4			
42	80	3,6	**5,05**	3,3				40	75	2,6	**3,52**	2,64			

TABLEAU XXX.

Participation de l'azote protidique au rejet des corps puriques selon la nature des acides aminés.

Administration de :	Rat n°	Excès N total	Excès N des déchets puriques : N allantoïne	Excès N des déchets puriques : N acide urique + bases puriques	Excès N des déchets puriques : N purique total	N purique (moyenne pré-post-période)	Rat n°	Excès N total	Excès N des déchets puriques : N allantoïne	Excès N des déchets puriques : N acide urique + bases puriques	Excès N des déchets puriques : N purique total	N purique (moyenne pré-post-période)
ADULTES. — Dépense endogène minimum.												
Glycocolle	1	22,0	−0,2	−0,05	−0,25	6,57	2	36,9	−0,05	0,1	0,15	7,25
Alanine	3	13,6	0,2	−0,01	+0,19	4,27	4	20,4	−0,45	−0,02	−0,47	6,89
Acide aspartique	6	18,1	0,4	0,01	0,41	7,18	5	16,4	0,15	0,05	0,20	6,75
Acide glutamique	9	7,9	−0,8	—	−0,8	6,02	—	—	—	—	—	—
Proline	10	49,6	0,13	−0,05	0,08	7,25	11	43,0	−0,3	0,02	−0,28	6,54
Leucine	7	18,3	−0,6	0,18	−0,42	8,92	8	10,8	−0,45	0,25	−0,20	8,6
Cystine	12	−5,2	−1,75	0,05	−1,7	9,5	13	6,2	0,7	0	0,7	9,1
Lysine	15	17,2	0,05	−0,04	0,01	8,16	14	38,9	−0,95	—	−0,95	6,92
Ornithine	17	33,0	−0,45	−0,20	−0,65	7,02	18	64,4	0,3	−0,27	0,03	8,12
Guanidine	19	32,4	−0,7	0,03	−0,67	7,87	20	23,0	0,45	0,13	0,53	7,5
Arginine	23	35,2	−1,6	−0,07	−1,67	8,07	24	66,4	0,4	0,13	0,53	6,87
—	22	34,9	2,0	−0,22	1,78	6,75	—	—	—	—	—	—
Histidine	25	48,8	0,3	0	0,3	6,85	26	33,0	−1,1	0,12	−0,98	8,26
—	27	39,0	−1,4	—	—	7,67	—	—	—	—	—	—
Tryptophane	28	17,2	0,7	0,04	0,74	9,21						
Tyrosine	30	29,7	0,58	—	—	6,02	31	17,9	−1,8	—	—	6,8
Citrate NH_4	21	20,3	0,05	0,08	0,03	7,56	—	—	—	—	—	—
ADULTES. — Alimentation azotée.												
Arginine	32	50,2	−0,5	0,01	−0,04		33	36,7	1,2	—	—	—
—												
Histidine	34	28,5	0,6	0,21	0,81		35	42,2	0,7	—	—	—
—												

TABLEAU XXX (*bis*)

Participation de l'azote protidique au rejet des corps puriques selon la nature des acides aminés.

Administration de :	Rat n°	Excès N total	Excès N des déchets puriques : N allantoïne	Excès N des déchets puriques : N acide urique + bases puriques	Excès N des déchets puriques : N purique total	N purique (moyenne pré-postpériode)	Rat n°	Excès N total	Excès N des déchets puriques : N allantoïne	Excès N des déchets puriques : N acide urique + bases puriques	Excès N des déchets puriques : N purique total	N purique (moyenne pré-postpériode)
JEUNES. — Dépense endogène minimum.												
Glycocolle	36	5,8	—0,1	—	—	2,6	37	60,4	—0,75	—	—	4,45
Alanine	38	6,4	0,2	—	—	2,8	—	—	—	—	—	—
Arginine	39	41,1	1,75	—	—	4,95	40	5,75	0,70	—	—	2,62
—	39 bis	—	0,30	—	—	4,0	—	—	—	—	—	—
Histidine	41	11,1	1,0	—	—	3,4	42	5,7	1,6	—	—	3,45
—		—										
JEUNES.— Alimentation azotée.												
Glycocolle	43	21,4	0,25	0,04	0,29	4,93						
Alanine	44	13,3	0,1	0	0,1	4,05						
Citrate NH_4	45	9,5	—0,05	0,01	—0,04	3,86						
Lysine	47	19,5	0	0	0	4,68						
Cystine	46	14,8	—0,55	0	—0,55	4,27						
Tryptophane	48	23,4	—0,15	—	—0,15	3,87						
Arginine	49	20,5	2,1	0,16	2,26	4,49	50	21,0	2,0	0,1	2,1	2,81
—	50 bis	8,3	0,51	—		1,61						
Histidine	51	17,9	1,88	0,05	1,93	3,2	52	11,7	1,0	0,43	1,43	3,07
—	53	33,6	1,1	0,1	1,2	4,19	54	3,8	0,85	—	—	2,3

***

L'arginine peut, comme l'histidine, être un précurseur purique. Or, les expériences de Scull et Rose [66] montrent que l'organisme du jeune Rat, nourri avec une ration pauvre en arginine, sait fabriquer cet acide aminé ; au contraire, l'organisme ne sait pas fabriquer l'histidine, le noyau imidazol, et l'on s'en aperçoit à la nécessité de la présence de l'imidazol dans l'alimentation du jeune et de l'adulte. Si donc, l'histidine est nécessaire à la croissance, si l'arginine peut, autant qu'elle, contribuer à la synthèse purique, ce n'est donc point à sa qualité de précurseur purique que l'histidine doit d'être un acide aminé indispensable mais à ses rôles fonctionnels. A moins qu'une hypothèse de collaboration entre histidine et arginine pût être envisagée dans la genèse purique, l'une apportant le noyau pyrimidique, l'autre le noyau imidazol.

2° *Chez l'animal adulte.*

Les résultats des expériences faites sur l'adulte sont moins clairs.

L'adjonction au régime glucidique des acides aminés constitutifs de la molécule albuminoïde, de ceux dont la configuration chimique évoque la formule purique comme des autres, n'élève pas le rejet purique. Si une influence des acides aminés sur l'excrétion purique doit être relevée, elle consisterait plutôt en une dépression. Etrange conséquence, mais que Christman et Lewis [24] ont déjà signalée pour le glycocolle, l'alanine, la gélatine.

Par contre, l'administration d'arginine et d'histidine à des rats de plus de 200 g., soumis au régime amidon + lait écrémé, semble avoir été suivie d'une légère synthèse purique, indéniable chez le rat n° 35 *bis*, où la moyenne d'excrétion de l'allantoïne passe de 10 à 12 mg. sous l'effet de l'ingestion d'histidine.

Comment concilier ces faits, et entre eux, et avec ceux trouvés chez l'animal jeune ?

De ce que nulle synthèse purique ne s'observe après l'adjonction de l'arginine et l'histidine au régime glucidique quand on s'adresse à l'adulte alors qu'il en est une certaine quand on opère sur le jeune, on serait tenté de dire que l'adulte n'a pu former plus de purines que n'en réclamait la satisfaction de ses besoins parce que sa puissance de synthèse est extrêmement limitée. Mais puisqu'il y a synthèse à partir de l'arginine et de

l'histidine dans le cas d'adjonction à l'alimentation azotée, il faut bien reconnaître que les animaux expérimentés, adultes, étaient doués d'un pouvoir de synthèse encore notable. De même, des hommes sortis de l'enfance, de jeunes étudiants sont parvenus à augmenter leur excrétion urique quand leur ration, d'énergie constante, est enrichie en azote (Rose [63]).

L'hypothèse suivante, peut-être aventureuse, concilierait tous les faits observés.

1° L'adulte possède un pouvoir de synthèse inférieur à celui du jeune mais encore suffisamment grand pour qu'une synthèse purique pût s'observer en excès de celle qui est réclamée pour la satisfaction du besoin purique.

2° Les acides aminés peuvent exercer une action d'épargne sur le métabolisme purique par l'apport de leur groupement aminé. En effet, [Parnas, 60 *bis*], une faible production d'ammoniac accompagne la contraction musculaire et la source en est la désamination de l'acide adénylique ; mais cet acide adénylique se reconstitue au cours de la réparation musculaire, en fixant l'ammoniac libéré dans l'oxydation de corps azotés tels que les acides aminés. Dans la dégradation endogène minimum, la livraison d'NH_3 par l'oxydation des albumines endogènes est très faible ; au lieu de remonter au nucléotide à adénine le nucléotide à hypoxanthine pourra subir la dégradation purique, aller aux purines urinaires ; cette dégradation pourra lui être partiellement épargnée quand des acides aminés seront introduits, le rejet purique en sera diminué d'autant.

3° L'arginine et l'histidine sont réellement des précurseurs puriques, en ce qu'ils apportent, l'un son groupement, l'autre son noyau caractéristique.

Soumis au régime azoté ou au régime glucidique, recevant en excès de ce régime de l'arginine ou de l'histidine, un organisme fera des purines selon la puissance de synthèse qui est en lui. Dans le cas du régime azoté qui, à lui seul satisfait le besoin purique, ces purines seront superflues et rejetées. Dans le cas du jeûne protéique, selon l'importance relative de la synthèse purique réalisée et de l'effet d'épargne exercé par le groupement α-aminé de l'arginine et de l'histidine, on verra le rejet purique baisser, rester invariable ou s'élever ; cette dernière éventualité ayant le plus de chances de se produire chez le jeune, chez qui les possibilités de synthèse sont les plus grandes.

III. Participation des acides aminés a la formation des composés créatiniques : créatinine, créatine. (Tableaux XVIII et XIX).

Quelles ont été, sur l'excrétion de la créatinine et de la créatine, les répercussions de l'administration *per os* des différents acides aminés.

1° *La créatinine.* — Aucun acide aminé n'a pu faire varier de façon significative le rejet de la créatinine, l'histidine pas davantage que les autres acides aminés. Nous n'avons donc pu confirmer les constatations enregistrées par Abderhalden et Buadze [12] quant à l'histidine, de Beard [8], Beard et Barnes [9] quant aux acides aminés en général.

2° *La créatine.* — L'examen d'ensemble des effets produits sur la créatinurie par la dégradation des différents acides aminés ajoutés à une alimentation de base montre une assez grande variabilité de la créatinogenèse. Un même acide aminé, dégradé dans des conditions apparemment analogues, ne produit pas nécessairement des effets égaux ; et la plus grande cohérence s'observe encore quand l'acide aminé a été ajouté au régime glucidique, non à un régime satisfaisant le besoin azoté, ou le devant, croyions-nous, satisfaire. Le jeune rat ne se distingue pas du rat adulte.

a) *L'arginine.* — Ajoutée à l'alimentation glucidique,chez le jeune ou chez l'adulte, l'arginine a toujours provoqué une élévation très nette de la créatinurie, de l'ordre de 30 à 40 p. 100 au-dessus de la créatinurie des périodes témoins.

Quand l'arginine a été ajoutée à un régime azoté, satisfaisant assez exactement le besoin azoté de l'organisme, ses effets ont été moins réguliers : on relève une excrétion supplémentaire de créatine nette chez les rats 32, 50 et 51, nulle chez le rat 33.

Mais puisque l'arginine permet d'enregistrer la production de créatine, cela suffit pour affirmer l'aptitude de l'arginine, et de l'arginine libre, à engendrer la créatine ; mais cette aptitude ne se manifeste pas nécessairement et dépend des conditions intérieures de l'organisme.

A côté de l'arginine, nous avons étudié la *guanidine*. Difficilement attaquée, ainsi que nous l'avons vu, elle n'en donne pas moins des quantités indéniables de créatine. Et cette constatation est une présomption en faveur de l'arginine, précurseur créatinique grâce à son groupement guanidique.

b) *L'histidine.* — Elle élève incontestablement la créatinurie, et ses effets sont comparables à ceux de l'arginine. L'augmenta-

tion du métabolisme créatinique provoquée par son ingestion va de 20 à 25 p. 100 chez les jeunes rats, même 50 p. 100 chez le rat 42 ; de 15 à 50 p. 100 chez les adultes. Comme pour l'arginine, l'élévation de la créatinurie ne manque pas lors d'adjonction au régime glucidique, mais elle peut faire défaut ou être douteuse lors d'adjonction au régime fécule + lait écrémé (rat 35).

c) *La cystine.* — Les variations de la créatinurie dues à la cystine sont d'interprétation difficile. On n'en observe pas tant que dure l'administration de la cystine ; on assiste ensuite à une véritable décharge de créatine, qui ne cède pas avec le temps. La créatinurie quotidienne moyenne passe de 0,7 et 0,6 à 2 mg.,3 N ; de 0,7 et 0,5 à 3 mg.,0 N quand chez les rats 12 et 13, on passe de la prépériode et de la période fondamentale à la postpériode. Mêmes faits chez le jeune rat n° 46, soumis à l'alimentation azotée.

d) *Les autres acides aminés.* — Tous semblent pouvoir amener une augmentation du rejet de la créatine, mais à des degrés différents. Essayant de surmonter les différences dues aux individus, à l'équilibre créé par les conditions de nutrition entre les différents métabolites, on semble être en droit d'affirmer, à côté de celle de l'arginine et de l'histidine, une supériorité du glycocolle, peut-être de l'acide aspartique.

Tels sont les résultats fournis par l'expérience. Que signifient-ils ?

⁂

La créatinine reste constante malgré la dégradation excessive des acides aminés ; la créatine, au contraire, peut augmenter.

L'indépendance de ces deux excrétions, maintes fois réaffirmée depuis que Folin la proclama, se manifeste une fois de plus. Est-ce à dire qu'il faut reconnaître à la créatine une origine protéique directe et dénier toute origine protéique, même indirecte, c'est-à-dire par l'intermédiaire de la créatine, à la créatinine ? Non. A de multiples occasions, et récemment encore Terroine [75] a exprimé son opinion et celle de ses collaborateurs ; la créatinine peut provenir de la créatine, la créatine des protides. Cela n'implique point que la créatinine se formera en fonction des quantités de créatine qui apparaissent ; la limitation de sa production à partir de la créatine peut être le propre de mécanismes auxquels la créatinogenèse reste étrangère.

TABLEAU XXXI.

Le métabolisme des acides aminés et l'excrètion de la créatinine.

Administration de	Rat n°	Moyenne pré-postpériodes	Période principale	Différence	Rat n°	Moyenne pré-postpériodes	Période principale	Différence
ADULTES. — Dépense endogène minimum.								
Glycocolle	1	2,95	3,0	0,05	2	4,15	4,0	—0,15
Alanine	3	2,45	2,2	—0,25	4	2,8	2,55	—0,25
Acide aspartique	6	4,6	4,4	—0,2	5	3,2	3,1	—0,1
Acide glutamique	9	2,6	2,6	0	—	—	—	—
Proline	10	3,8	3,9	0,1	10	3,2	3,4	+0,2
Leucine	7	3,5	3,6	0,1	8	3,55	3,2	—0,35
Cystine	12	2,55	2,75	0,2	13	2,95	2,7	—0,25
Lysine	15	2,90	2,9	0	14	3,35	3,0	—0,35
Ornithine	17	3,15	3,0	—0,15	18	3,07	3,1	0,03
—	16	3,1	2,7	—0,4	16*bis*	2,9	2,75	—0,15
Guanidine	19	2,85	2,2	—0,65	20	3,35	3,15	—0,2
Arginine	23	3,75	4,0	0,25	24	3,25	2,7	—0,55
—	22	3,8	4,1	0,3	—	—	—	—
Histidine	25	2,45	2,4	—0,05	26	2,8	2,5	—0,3
Tryptophane	28	3,55	3,4	—0,15	29			
Tyrosine	30	2,9	2,5	—0,4	31	2,2	2,1	—0,1
Citrate NH_4	21	4,15	3,6	—0,55	—	—	—	—
ADULTES. — Alimentation azotée.								
Arginine	32	3,35	3,7	0,35	33	1,85	1,95	0,1
Histidine	34	2,85	2,6	—0,25	35	2,35	2,45	0,1

Administration de	Rat n°	Moyenne pré-postpériodes	Période principale	Différence
JEUNES. — Dépense endogène minimum.				
Glycocolle	36	1,02	0,95	—0,07
—	37	1,05	1,1	0,05
Alanine	38	1,07	1,05	—0,02
Arginine	39	1,07	0,9	—0,17
—	39*bis*	0,72	0,65	—0,07
Histidine	41	1,3	1,3	0
—	42	0,98	0,80	—0,18
JEUNES. — Alimentation azotée.				
Glycocolle	43	1,35	1,6	0,25
Alanine	44	1,2	1,0	—0,2
Citrate NH_4	45	1,32	1,2	—0,12
Lysine	47	1,3	1,3	0
Cystine	46	1,33	1,15	—0,18
Tryptophane	48	1,25	1,2	—0,05
Arginine	49	1,3	1,2	—0,1
—	50	1,42	1,6	0,18
Histidine	51	1,5	1,7	0,2
—	53	1,05	1,2	0,15
—	52	1,47	1,45	—0,02

⁂

Que recouvre la constatation d'une créatinogenèse banale, conséquence possible du métabolisme de tout acide aminé et non produit spécial de la dégradation des acides aminés apparentés à la créatine par leur groupement guanidique ou leur noyau imidazol ? Que signifie la suprématie de l'arginine, de l'histidine, du glycocolle ? Disons d'abord que d'autres raisons que sa faculté d'augmenter la créatinurie, nous laissent entrevoir un rôle profond du glycocolle dans la créatinogenèse. Laissons, pour le moment, à l'arginine et à l'histidine la possibilité d'aller à la créatine par des processus spéciaux, autorisés par leur formule chimique ; on peut, en rapprochant trois observations, concevoir que le glycocolle est un intermédiaire entre l'azote protidique et la créatine.

— Le glycocolle est, avec l'arginine et l'histidine, le plus créatinogène des acides aminés.

— L'étude des mécanismes de désintoxication montre que l'organisme sait fabriquer avec facilité le glycocolle. En effet, le glycocolle s'unit de manière très générale au carboxyle des acides organiques et neutralise ainsi leurs propriétés toxiques : ainsi les cas de l'acide benzoïque, de l'acide phénylacétique ou de ses dérivés. Pour assurer la désintoxication, l'organisme fait du glycocolle à partir de substances qui, sans l'intoxication, eussent vraisemblablement donné de l'urée. Il est particulièrement édifiant à cet égard de voir qu'un homme, à peu près maintenu au niveau de sa dépense azotée minimum [Sherwin et Shiple, 68], dont la dépense azotée n'est pas touchée par l'administration d'acide benzoïque, rejette de moins en moins d'urée au fur et à mesure que progresse l'intoxication.

— La créatine pourrait, dans certaines conditions naître, de manière analogue, à la place de l'urée. Dans une récente étude des effets de l'amplification du rôle normalement tenu par la thyroxine, sur le métabolisme endogène spécifique, Terroine et Bonnet [74] parvienent à respecter la grandeur du rejet azoté total cependant qu'ils accroissent considérablement la créatine et cela, semble-t-il, aux détriments de l'urée. La thyroxine peut avoir joué comme inhibiteur de l'arginase et favorisé la formation de créatine à partir de l'arginine ; mais cela n'est pas prouvé, et il est tout aussi concevable qu'elle ait accru la synthèse du glycocolle aux dépens des acides aminés libérés par la dégradation endogène et partant, orienté une part de ceux-ci vers la créatine.

TABLEAU XXXII.

Aptitude des acides aminés à la formation de créatine.

Administration de :	Rat n°	Excès N total	Excès N des déchets créatiniques			Rat n°	Excès N total	Excès N des déchets créatiniques		
			Excès N créatinique total	Excès N créatine	Excès N créatine / N créatinique total moyenne pré postpériodes			Excès N créatinique total	Excès N créatine	Excès N créatine / N créatinique total moyenne pré-postpériodes
ADULTES. — Dépense endogène minimum.										
Glycocolle	1	22,0	1,4	1,35	42	2	36,9	0,55	0,7	14
Alanine	3	13,6	1,16	0,41	13	4	20,4	0,41	0,66	17
Acide aspartique	6	18,1	0,8	1,0	29	5	16,4	1,22	1,12	22
Acide glutamique	9	7,9	0,03	0,29	10	—	—	—	—	—
Proline	10	43,0	0,33	0,18	5	11	49,6	0,28	0,18	4
Leucine	7	18,3	0,55	0,45	12	8	10,8	0,6	0,95	21
Cystine	12	—5,2	—0,70	—	—	13	6,2	—1,6	—	—
Lysine	15	17,2	0	0	0	14	41,4	0,2	0,64	18
Ornithine	17	33,0	—0,43	—0,3	—8	18	64,4	0,66	0,64	19
—	16	4,7	0,8	1,2	35	16bis	7,3	1,1	1,25	42
Guanidine	19	32,4	0,56	1,2	34	20	23,0	0,5	0,73	20
Arginine	23	35,2	1,95	1,7	35	24	66,4	1,09	1,64	44
—	22	34,9	1,7	1,4	32	—	—	—	—	—
Histidine	25	48,8	1,65	1,7	52	26	33,0	0,7	1,0	27
Tryptophane	28	17,2	0,59	0,74	17	—	—	—	—	—
Tyrosine	30	29,7	—0,57	1,17	5	31	17,9	0,75	0,85	22
Citrate NH_4	21	20,3	0,65	1,23	26					

TABLEAU XXXII (*suite*).

Aptitude des acides aminés à la formation de créatine.

Administration de :	Rat n°	Excès N total	Excès des déchets créatiniques : Excès N créatinique total	Excès des déchets créatiniques : Excès N créatine	Excès des déchets créatiniques : Excès N créatine / N créatinique total moyenne pré-postpériodes	Rat n°	Excès N total	Excès des déchets créatiniques : Excès N créatinique total	Excès des déchets créatiniques : Excès N créatine	Excès des déchets créatiniques : Excès N créatine / N créatinique total moyenne pré-postpériodes
ADULTES. — Alimentation azotée.										
Arginine	32	50,2	1,8	1,47	36	33	36,2	0,10	0	0
Histidine	34	29,5	0,25	0,5	13	35	42,2	0,13	0,05	1,7
JEUNES. — Dépense endogène minimum.										
Glycocolle	36	5,8	—0,1	0,02	1	37	60,5	1,95	1,9	100
Alanine	38	6,4	—0,1	0,02	1					
Arginine	39	41,1	0,28	0,45	27	39bis	—	0,18	0,25	33
Histidine	41	11,1	0,55	0,55	33	42	5,7	0,42	0,50	50
JEUNES. — Alimentation azotée.										
Glycocolle	43	21,4	1,03	0,78	39					
Alanine	44	13,3	—0,32	—0,12	—10					
Citrate NH_4	45	9,5	0,53	0,65	36					
Lysine	47	19,5	0,1	0,1	5					
Cystine	46	14,8	—0,25	—0,07	3,5					
Tryptophane	48	23,4	0,75	0,8	29					
Arginine	49	20,5	0,08	0,17	7					
Histidine	51	33,6	0,56	0,36	20	50	21,0	0,42	0,34	21
—	53	17,9	0,45	0,35	23	52	11,7	0,41	0,43	23

De même, toute cause capable de favoriser l'apparition de glycocolle pourrait favoriser l'apparition de créatine, soit, par exemple, qu'elle augmente la protéolyse (inanition, thermogénèse, hyperthermie, travail, etc...), ou qu'elle contraigne l'organisme à se défendre en faisant du glycocolle à partir des autres acides aminés.

Voyons maintenant quelles hypothèses ont été formulées pour expliquer la banalité de la créatinogenèse. Tripoli et Beard [86] reconnaissent l'intervention, dans la créatinogenèse, des acides aminés autres que l'arginine, mais ils conservent à celle-ci le rôle essentiel. Désaminée, oxydée, ainsi que l'esquisse le schéma de Czernucki-Knoop-Neubauer, elle aboutit à la glycocyamine que les autres acides aminés, entrant alors en scène, méthylent dans la mesure où ils peuvent céder des groupements CH_3. La chaîne de l'arginine, avec le noyau de la guanidine, serait indispensable ; ainsi se comprendrait la supériorité de l'arginine ; le pouvoir méthylant de chaque acide aminé déterminerait son degré d'efficacité.

On voit mal comment faire cadrer avec cette hypothèse la créatinurie marquée qui suit l'ingestion d'histidine ; peut-être suffit-il de la rapporter à l'acide glutamique qui prend naissance dans la rupture de l'histidine par l'histidase ; peut-être faut-il invoquer un mécanisme spécial.

Mais l'objection la plus grave, celle qui s'est toujours élevée contre le schéma de Czernucki, demeure naturellement contre la théorie de Tripoli et Beard ; c'est que, seule parmi tous les corps intermédiaires supposés entre l'arginine et la créatine, la glycocyamine donne de la créatine dans l'organisme. Or, pour arriver à la glycocyamine, rien n'oblige à partir de l'arginine.

Les hypothèses qui bâtissent sur l'idée d'un lien existant entre la créatinogenèse et l'uréogenèse, plus générales que la théorie de Tripoli et Beard, sont aussi plus séduisantes.

Il y a longtemps déjà que Gross et Steenbock [34] ont songé à un équilibre des agents « arginase » et « principe actif de la thyroïde », déterminant des proportions relatives d'urée et de créatine à naître de l'arginine ; récemment, Edlbacher et Schuler [27] ont affirmé l'antagonisme de l'arginase et de la thyroxine, celle-ci entravant l'activité de celle-là. Telle qu'elle fut formulée par Gross et Steenbrock, l'hypothèse d'une concurrence faite par la créatine à l'urée ne réussit à expliquer qu'une créatinogenèse limitée au métabolisme de l'arginine, non étendue au métabolisme de tous les acides aminés. Tout sera concilié si l'on admet avec Krebs et Henseleit [41] l'obligation pour tout acide aminé de passer par l'arginine pour arriver à l'urée. L'arginine con-

serve sa propriété de matériau nécessaire, tout acide aminé trouve le moyen de subir le métabolisme créatinique. Le mécanisme de la transformation de l'arginine en créatine peut d'ailleurs nous être, dans cette conception, complètement indifférent et les partisans de la dégradation oxydative selon Czernucki, ceux pour qui l'arginine n'intervient que par son noyau guanidique, gardent un libre champ de discussion.

Mais si, pour aboutir à l'urée, le passage par l'arginine n'est pas imposé aux acides aminés, il n'est plus nécessaire, il ne suffit plus de faire provenir la créatine d'une aberration du métabolisme de l'arginine ; il faut la faire dériver de la transformation de tout acide aminé.

Préoccupés surtout d'expliquer la formation de créatine à partir du glycocolle, à cause de son efficacité dans le traitement des dystrophies musculaires, Brand, Harris, Sandberg et Ringer [16] formulent pour lui une hypothèse qui, laissant aux autres acides aminés le droit d'échapper partiellement à l'uréification pour contribuer à la formation de la créatine, lui confère une supériorité certaine. Faisant crédit à la doctrine qui, sous les noms de Salkowski, Werner, Fosse, fait de l'acide cyanique un composé intermédiaire entre l'acide aminé et l'urée, ils imaginent, en raisonnant par analogie, une réaction entre l'acide cyanique et le glycocolle : tandis que la conjugaison de l'acide cyanique avec l'ammoniac fournit l'urée, celle de l'acide cyanique avec le glycocolle fournirait la créatine. Ils écrivent :

$$\text{Acide cyanique} + 2\ \text{glycocolle} \rightarrow \text{créatine} + CO_2 + H_2O$$

Une hypothèse cyanique de la formation de la créatine vaut évidemment ce que vaut, à l'heure actuelle, celle sur laquelle elle est calquée ; sa vérité est dans la réalité du passage de l'azote protidique par l'acide cyanique pour aller à l'urée. On sait que l'acide cyanique n'a pu encore être décelé dans l'organisme, que les expériences avancées par ses défenseurs comme convaincantes peuvent s'expliquer en dehors de lui par ses ennemis. Mais le fait de n'avoir pas été décelé ne saurait empêcher un corps de prétendre à la qualité d'intermédiaire et, en ce qui concerne l'acide cyanique, il est légitime de compter avec lui tant que le mécanisme de formation de l'urée n'aura pas été démontré sans lui.

Pour laisser plus de latitude à l'idée que la créatine se forme à partir de tout azote protidique au moment même que naît l'urée, Brand et Meyer [18] imaginent la combinaison du glycocolle, non plus avec un précurseur déterminé de l'urée, mais

simplement avec la forme tautomère de l'urée $HN=C\begin{matrix}OH\\NH_2\end{matrix}$, la forme réactive de WERNER.

Entre les hypothèses faites dans le but de rendre compte de la banalité de la créatinogenèse, nul fait ne permet actuellement de choisir. Il nous apparaît cependant que la connaissance exacte du rôle tenu par le glycocolle serait fort précieuse.

En effet, les différentes hypothèses ci-dessus exposées peuvent se résumer ainsi :

—Ou l'arginine — préformée ou intermédiaire nécessaire dans l'uréogenèse — et l'histidine donnent par des mécanismes appropriés à leur structure un précurseur immédiat de la créatine, renfermant le groupement guanidique, que le glycocolle — préformé ou issu des autres acides aminés — méthylera simplement.

— Ou le glycocolle construit réellement la créatine sur l'urée naissante dont les précurseurs peuvent être ce que l'on voudra.

Dans le premier cas, l'absence de glycocolle doit se traduire par une absence de créatine, mais par la présence du précurseur de la créatine qui n'a pu être méthylé.

Dans le deuxième cas, l'absence de glycocolle doit se traduire seulement par l'absence de créatine.

Or, l'administration d'acide benzoïque confisque le glycocolle, réalise donc l'absence de glycocolle. Si le glycocolle est indispensable à la créatinogenèse, une créatinurie normale, une créatinurie provoquée en dépit de la persistance de la cause provocatrice, s'évanouira sous l'effet de l'acide benzoïque ; l'administration de l'arginine et de l'histidine, malgré l'aptitude de ces corps à engendrer un précurseur de la créatine, ne donneront pas de créatine.

Des recherches sur les causes de la créatinurie qui seraient engagées dans ce sens nous semblent pouvoir être fructueuses (1).

***

Enfin, les différences de la production de la créatine à partir d'un même acide aminé nous sont apparues moins nettement dans la comparaison du jeune et de l'adulte que dans celle de l'alimentation glucidique ou azotée.

Le rôle de l'alimentation n'est pas fait pour nous étonner, puisque depuis longtemps GROSS et STEENBOCK [34] avaient attiré l'attention sur lui et nos expériences nous ont simplement

(1) Dans des recherches qui ne sont point encore achevées, TERROINE et Mlle BOY ont pu voir que la très forte créatinurie provoquée par l'administration de thyroxine était considérablement diminuée lors d'une intoxication simultanée par l'acide benzoïque.

montré que l'équilibre des différents métabolites qui préside à la formation de la créatine a été, en général, peu touché quand on a ajouté les acides aminés à notre alimentation azotée, déplacé dans le sens favorable à la créatinogenèse quand on a ajouté les acides aminés au régime glucidique.

Mais il est plus troublant de constater que jeunes et adultes se sont, somme toute, comportés de manière assez semblable, répondant pour un même acide aminé, par des ampleurs comparables de la synthèse créatinique. La seule différence entre le jeune et l'adulte serait une créatinurie plus marquée chez le jeune.

Il en résulte qu'il ne convient pas, chez le rat du moins, de faire une séparation radicale entre le jeune et l'adulte, fondée sur leur aptitude comparée à engendrer la créatine. Or, nous avons déjà vu qu'il n'est point non plus de différence marquée entre le rat adulte et le rat jeune dans leur comportement vis-à-vis de l'arginine et de l'histidine. Pour la synthèse de la créatine à partir des acides aminés comme pour la synthèse purique, il n'est entre le rat jeune et le rat adulte que des différences de degré.

Il en faut conclure que l'évolution dans le temps prive petit à petit les organismes de leur pouvoir de synthèse, soit par la perte progressive de fonctions spéciales dont le but est de construire, soit par l'acquisition de moyens nouveaux dont l'effet est destructeur comme en donne un exemple la constatation de Cerecedo et Stekol [22] que l'adulte, au contraire du jeune, sait briser le noyau de la pyrimidine pour en faire de l'urée.

Il n'est pas que l'âge pour déterminer le degré d'aptitude d'un organisme à la formation des corps puriques et créatiniques ; il est de donnée courante de songer au sexe ; il faut aussi mentionner l'espèce. Le Rat fait de la créatine à tout âge ; l'enfant en fait, l'Homme, en général, n'en fait plus ; de même tandis que le Rat adulte a gardé un pouvoir de synthèse purique encore notable, l'Homme adulte ne peut faire plus de purines aux dépens des albumines alimentaires que lorsqu'il est au jeûne [Terroine et Firdmann, 76].

L'excrétion purique, l'excrétion créatinique répondent par les mêmes variations aux mêmes causes. Est-ce à dire qu'elles sont l'expression de deux métabolismes liés ou de deux métabolismes distincts, placés dans la dépendance des mêmes facteurs ? Parmi ces facteurs figurent l'âge, le sexe, le degré de maturité sexuelle ; leur dissociation permettrait peut-être d'orienter l'opinion, et il ne pourrait être qu'intéressant de poursuivre chez le mâle et la

femelle, le jeune et le vieil animal, l'animal normal et l'animal châtré, une étude systématique de l'aptitude de l'organisme à faire et à dégrader les corps puriques, créatiniques, pyrimidiques (1).

§ 4. — Conclusions.

L'adjonction individuelle des différents acides aminés à une alimentation de base, — tantôt alimentation strictement glucidique, tantôt alimentation couvrant assez exactement le besoin azoté —, donnée à des Rats adultes ou encore en croissance active nous amène à formuler les conclusions suivantes :

— L'uréification n'est pas également facile pour tous les acides aminés.

— L'histidine, la cystine, avec eux la guanidine, ne sont transformés en urée que pour une part très faible.

Ces corps opposent à la désamination, hépatique d'abord, rénale ensuite, une résistance certaine puisqu'ils sont abondamment rejetés en nature. Cette résistance est le plus grande pour la guanidine que le rein ne parvient pas à désaminer, alors qu'il le fait partiellement pour l'histidine, et, aidé par l'acidité que la transformation de cet acide aminé libère, pour la cystine.

— La tyrosine, l'alanine, l'acide aspartique sont assez facilement uréifiables mais ils doivent d'être incomplètement uréifiés à une désamination rénale facile, qui se traduit par une apparition d'ammoniaque accompagnée d'un rejet d'azote aminé médiocre ou nul.

— Le tryptophane et la leucine sont puissamment désaminés par le rein.

— La proline, le glycocolle, la lysine sont transformés presque totalement en urée, laissant apparaître un peu d'azote aminé et ammoniacal. Ils sont donc assez facilement désaminés par le rein.

— Enfin, l'arginine et l'ornithine donnent des quantités d'urée très grandes, supérieures à l'azote qu'elles ont introduit. Comme elle ne produisent nul effet nocif, il est concevable qu'elles ont facilité l'uréification d'un azote autre que le leur ; en fait, elles semblent bien diminuer l'azote indéterminé.

L'arginine et l'ornithine, en entraînant la transformation en urée d'un azote rejeté sous une forme indéterminée, apporte-

(1) Cette étude est actuellement entamée à notre laboratoire par Mlle Devrient.

raient un appui à la théorie de l'uréogenèse que KREBS et HENSELEIT ont formulée.

— Chez le jeune Rat, placé au niveau de son métabolisme endogène minimum spécifique ou recevant une alimentation azotée et ternaire qui lui permet de se maintenir sans lui permettre de croître, une synthèse des corps puriques (allantoïne, acide urique et bases puriques)peut être mise en évidence sans doute possible, à partir de deux acides aminés : l'histidine, l'arginine.

— La synthèse purique ne se limite donc pas à la quantité de purines nécessaire pour la satisfaction du besoin purique ; quand un corps est susceptible de subir la transformation purique, l'importance de cette transformation est fonction, entre autres variables, de la quantité qui en est métabolisée.

— Aucun acide aminé ajouté au régime de jeûne azoté n'élève le rejet purique de l'adulte ; au contraire, tous semblent l'abaisser.

Si ce fait est exact, il peut être interprété dans le sens d'une économie du métabolisme purique permise par l'apport d'azote aminé ; venant se fixer sur le nucléotide à hypoxanthine, il épargnerait à ce corps la dégradation purique en régénérant le nucléotide à adénine.

Ainsi l'arginine et l'histidine contribueraient à la synthèse purique par leurs groupements caractéristiques ; les autres acides aminés pourraient influencer le rejet purique par la livraison de leur groupement α-aminé.

— Aucun acide aminé n'a pu élever l'excrétion de la créatinine ;

— Tous ont pu élever l'excrétion de la créatine.

— L'indépendance des processus de formation de la créatinine vis-à-vis de ceux de formation de la créatine s'affirme une fois de plus. Cela n'implique pas que la créatinine ne tire pas son origine des mêmes corps que la créatine ou de la créatine elle-même.

— L'arginine et l'histidine, le glycocolle montrent une aptitude particulière à engendrer la créatine.

— La signification de la banalité de la créatinogenèse, de la supériorité de l'arginine, de l'histidine et du glycocolle est discutée.

— Il n'existe entre le Rat adulte et le Rat jeune que des différences de degré dans leur aptitude à former des purines et de la créatine à partir des acides aminés.

BIBLIOGRAPHIE.

1. Abderhalden (E.) und Buadze (S.). — Weitere Studien über das Schiksal des Histidins im tierischen Organismus. *Zeit f. physiol. Chem.*, 1931, **200**, 87-100.
2. Abderhalden (E.) und Buadze (S.). — Untersuchungen über die Herkunft des Kreatins bzw. Kreatinins im tierischen Organismus. *Zeit. f. exp. Med.*, 1929, **65**, 1-26.
3. Abderhalden (E.) und Einbeck (H.). — Studien über den Abbau des Histidins im Organismus des Hundes. *Zeit. f. physiol. Chem.*, 1909, **62**, 322-332.
4. Abderhalden (E.), Einbeck (H.) und Schmid (J.). — Studien über den Abbau des Histidins im Organismus des Hundes. II. *Zeit. f. physiol. Chem.*, 1910, **68**, 395.
5. Abderhalden (E.) und Teruuchi (Y.). — Ueber den Abbau einiger Aminosäuren und Peptide im Organismus des Hundes. *Zeit. f. physiol. Chem.*, 1906, **47**, 159-172.
6. Ackroyd (H.) and Hopkins (F. G.). — Feeding experiments with deficiencies in the amino-acid supply : arginine and histidine as possible precursors of purines. *Biochem. Journ.*, 1916, **10**, 550-576.
7. Baumann (L.) and Hines (H. M.). — The origin of creatine. III. *Journ. of biol. Chem.*, 1918, **35**, 75-82.
8. Beard (H. H.). — Protein and amino acid feeding upon creatine formation in muscle, and creatine elimination in urine. *Proc. Soc. exp. Biol. and Med.*, 1931, **28**, 454-456.
9. Beard (H. H.) and Barnes (B. O.). — The influence of feeding proteins, aminoacids, and related substances upon creatine-creatinine metabolism. *Journ. of biol. Chem.*, 1931, **94**, 49-70.
10. Beard (H. H.) and Boggess (Th. S.). — Further observations upon the origin of creatine from proteins and amino acids. *Amer. J. Physiol.*, 1935, **113**, 647-653.
11. Beard (H. H.) and Boggess (Th. S.). — The effect of parenteral injection of amino-acids and related substances upon creatine formation and storage in the rat. *J. of biol. Chem.*, 1936, **114**, 771-782.
12. Beard (H. H.) and Tripoli (C. J.). — The effect of feeding amino acids in cases of muscular dystrophy. *New Orleans Med. and Surg. Journal*, 1933, **86**, 205-211.
13. Bollman (J. L.). — The influence of protein metabolism on the conversion of creatine to creatinine. *J. of biol. Chem.*, 1929, **85**, 169-177.
14. Bornstein (A.) und Roese (H. F.). — Uber Ammoniak bildung aus Aminosäuren in überlebenden Organen. *Bioch. Zeitschr.*, 1929, **212**, 127-136.
15. Boy (Mlle G.). — La répartition des représentants urinaires du métabolisme azoté et sa signification physiologique. IV. — L'inanition. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1934, **16**, 1009-1106.
16. Brand (E.), Harris (M. M.), Sandberg (M.) and Lasker (M. M.). — Further studies on the origin of creatine. *Journ. of biol. Chem.*, 1930, **87**, IX-X.
17. Brand (E.), Harris (M. M.), Sandberg (M.) and Ringer (A. I.). — Studies on the origin of creatine. *Amer. Journ. of Physiol.*, 1929, **90**, 296.
18. Brand (E.) and Meyer (M. H.). — On the origin of creatine. III. *Journ. of biol. Chem.*, 1931, **92**, LIX-LX.
19. Brown (D. M.) and Luck (J. M.). — Studies on Arginine. II. — Phosphoarginine as a possible precursor of creatine. *Proc. of the Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1932, **39**, 723-726.

20. Cahn (Th.). — Recherches de physiologie générale sur les variations des équilibres des constituants cellulaires au cours du développement embryonnaire et du jeûne. Constitution et évolution de la molécule des protides. Thèse. Paris, 1928.
21. Calvery (H. O.). — Some chemical investigation of embryonic metabolism. IV. — An investigation of the basic aminoacids of the hen'segg during development. *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **83**, 649-656.
22. Cerecedo (L. R.) and Stekol (J. A.). — Studies on metabolic processes during growth. I. — The metabolisme of isobarbituric acid in the growing dog. *Journ. of biol. Chem.*, 1934, **107**, 425-428.
23. Chanutin (A.). — Studies on the creatine and nitrogen content of the whole rat after the feeding of a variety of diets and after nephrectomy. *Journ. of biol. Chem.*, 1930, **89**, 765-774.
24. Christmann (A. A.) and Lewis (H. B.). — Biochemical studies on allantoïn. I. — The influence of aminoacids on the excretion of allantoïn by the rabbit. *Journ. of biol. Chem.*, 1923, **57**, 379-395.
25. Czernecki (W.). — Zur Kenntniss des Kreatins und Kreatinins im Organismus. *Z. physiol. Chem.*, 1905, **44**, 294-308.
26. Degan (C.). — Action des acides aminés sur le métabolisme purique. *Ann. Physiol. et Physico-Chim. biol.*, 1933, **9**, 495-507.
27. Edlbacher (S.) und Schuler (B.). — Zur Kenntnis der Arginasewirkung. VIII. — Thyroxin und Argininstoffwechsel. *Z. f. physiol. Chem.*, 1932, **206**, 78-84.
27 *bis*. Edlbacher (S.) und Neber (M.). — Zur Kenntniss des intermediären Stoffwechsels des Histidins. *Zeit. f. physiol. Chem.*, 1934, **224**, 261-272.
28. Felix (K.), Muller (H.) und Dirr (K.). — Ueber den Argininstoffwechsel. II. *Zeit. f. physiol. Chem.*, 1928, **178**, 192-201.
29. Garot (L.). — L'élimination des corps créatiniques en fonction de la rétention azotée au cours de la croissance. *Arch. int. Physiol.*, 1927, **29**, 65-71.
30. Gibson (R. B.) and Martin (F. T.). — Creatine formation in a case of progressive pseudohypertrophic muscular dystrophy. *Journ. of biol. Chem.*, 1921, **49**, 319-326.
31. Giörgy (P.) und Thannhauser (S. J.). — Haben Histidin und Arginin auf die Purinsynthese des wachsenden menschlichen Organismus einen Einfluss ? *Zeit. f. physiol. Chem.*, 1929, **180**, 286-304.
32. Gradinesco (Ar.) et Degan (C.). — L'action de la leucylglycine sur l'excrétion de l'azote total endogène, des corps puriques et créatiniques. *C. R. Soc. Biol.*, 1937, **174**, 79-82.
33. Grant (R. L.), Christman (A. A.) and Lewis (H. B.). — Exogenous arginine as the precursor of creatine in the dog. *Proc. Soc. Exp. Med.*, 1929, **27**, 231-233.
34. Gross (E. G.) and Steenbock (H.). — Creatinuria. II. — Arginine and cystine as precursors of creatine. *Journ. of biol. Chem.*, 1921, **47**, 33-44.
35. Gross (E. G.) and Steenbock (H.). — Creatinuria. III. — The effect of thyroid feeding upon creatinuria. *Journ. of biol. Chem.*, 1921, **47**, 45-62.
36. Harding (V. J.) and Young (E. C.). — Placenta feeding and purine metabolism. *Journ. of biol. Chem.*, 1919, **40**, 227-242.
37. Harding (V. J.) and Young (E. G.). — Cystine as the precursor of creatine in the growing dog. *Journ. biol. Chem.*, 1920, **41** ; *Proc. Ann. Soc. Biol. Chem.*, XXXVI.

38. Hunter (A.). — Creatine and creatinine. Monographs of Biochemistry. 1928.
39. Hyde (E. C.) and Rose (W. C.). — Arginine feeding and creatine-creatinine excretion in man. *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **84**, 535-541.
39 *bis*. Jaffé (M.). — Untersuchungen über die Enstehung des Kreatins im organismus. *Z. physiol. Chem.*, 1906, **48**, 430-468.
40. Krebs (H. A.). — Uber Stoffwechsel der Aminosäuren im Tierkörper. *Klin. Woch.*, 1932, **42**, 1744-1748.
41. Krebs (H. A.) und Henseleit (K.). — Untersuchungen über die Harnstoffbildung im Tierkörper. *Zeit. f. physiol. Chem.*, 1932, **210**, 33-56.
42. Krebs (H. A.) und Henseleit (K.). — Untersuchungen über die Harnstoffbildung im Tierkörper. *Zeit f. physiol. Chem.*, 1932, **212**, 33-66.
43. Kotake (Y). — Zum intermediären Stoffwechsel des Tryptophans. *Erg. d. Physiol. und exp. Pharm.*, 1935, **37**, 245-261.
44. Kowalevsky (K.). — Uber das Schiksal des Histidins im Körper des Hundes. *Zeit. f. physiol. Chem.*, 1909, **23**, 1-4.
45. Lelu (Mlle P.). — Le métabolisme de l'imidazol. IV. — Vitesse horaire de l'imidazolurie dans le métabolisme protéique exogène. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1937, **19**, 490-495.
46. Levene (P. A.) and Kober (P. A.). — The elimination of total nitrogen, urea and ammonia following the administration of glycocol, asparagin and glycyl-glycinanhydride. *Am. J. of Physiol.*, 1908, **23**, 324-343.
47. Levene (P. A.) and Meyer (G. M.). — The elimination of total nitrogen, urea and ammonia following the administration of some aminoacids, glycylglycine and glycylglycinanhydride. *Am. J. of Physiol.*, 1909, **25**, 214-230.
48. Lewis (J. H.). — The metabolism of glycine given intravenously at constant rates. *Journ. of biol. Chem.*, 1918, **35**, 567-576.
49. Lewis (H. B.) and Doisy (E. A.). — Studies in uric acid metabolism. I. — The influence of high protein diets on the endogenous uric acid elimination. *Journ. of biol. Chem.*, 1918, **36**, 1-7.
50. Lewis (H. B.), Dunn (M. S.) and Doisy (E. A.). — Studies in uric acid metabolism. II. — Proteins and aminoacids as factors in the stimulation of endogenous uric acid metabolism. *Journ. of biol. Chem.*, 1918, **36**, 9-26.
51. Lieben (F.) und Laszlo (D.). — Ueber die Beziehungen des Kreatins zum Eiweiss und Kohlehydratstoffwechsel. *Biochem. Ztschr.*, 1926, **176**, 403-430.
52. Löffler (W). — Ueber Harnstoffbildung in der isolierten Warmblütleber. *Biochem. Ztschr.*, 1916, **76**, 55-75.
53. Mac Collum (E. V.) and Steenbock (H.). — On the creatine metabolism of the growing pig. *Journ. of biol. Chem.*, 1912, **13**, 209-219.
54. Meyer (C. E.) and Rose (W. C.). — Arginin metabolism. II. — The relation of the arginine content of the diet to the creatine-creatinine production during growth. *Journ. of biol. Chem.*, 1933, **102**, 461-471.
55. Mezincesco (M.). — La couverture partielle de la dépense azotée endogène spécifique par des acides aminés indispensables. *Ann. Physiol. et Physicochim. biol.*, 1934, **10**, 1011-1040.
56. Mitchell (H. H.) and Hamilton (T. S.). — The biochemistry of the aminoacids. *American Chem. Soc. Monograph series*, 1929.

57. Mourot (Mlle G.). — La répartition des composants urinaires du métabolisme azoté et sa signification physiologique. VII. — L'évolution du métabolisme azoté endogène spécifique au cours du jeûne protéique. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1935, **17**, 1741-1789.
58. Mourot (Mlle G.). — La production synthétique des composés créatiniques au cours de l'inanition protéique. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1936, **18**, 1513-1523.
59. Myers (V. C.), Fine (M. S.). — The metabolism of creatine and creatinine. IX. — The creatine content of the muscle of Rats fed on isolated proteins. *Journ. of biol. Chem.*, 1915, **21**, 389-393.
60. Pariset (Mlle G.). — La formation synthétique des corps créatiniques aux dépens des protéines tissulaires. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1934, **16**, 291-304.
60 *bis*. Parnas (J. K.). — L'enchaînement des processus enzymatiques dans le tissu musculaire. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1936, **18**, 53-85.
61. Polonovski (M.), Boulanger (P.) et Bizard (G.). — Ammoniaque sanguine et ammoniaque urinaire : l'ammoniophanérèse rénale. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1933, **15**, 863-917.
62. Polonovski (M.), Boulanger (P.), Bizard (G.). — Formation de l'ammoniaque aux dépens des acides aminés dans le Chien *in vivo*. *C. R. Ac. Sc.*, 1934, **198**, 1815-1817.
63. Rose (W. C.). — The influence of food ingestion upon endogenous purine metabolism. *Journ. of biol. Chem.*, 1921, **48**, 575-590.
64. Rose (W. C.) and Cook (H. G.). — The relation of histidine and arginine to creatine and purine metabolism. *Journ. of biol. Chem.*, 1925, **64**, 325-338.
65. Rose (W. C.) and Cox (G. J.). — The relation of arginine and histidine to growth. *Journ. of biol. Chem.*, 1924, **61**, 747.
66. Scull (C. W.), and Rose (W. C.). — The relation of the arginine content of the diet to the increment in tissue arginine during growth. *Journ. of biol. Chem.*, 1930, **79**, 109.
67. Seth (T. N.) and Luck (J. M.). — The relation between the metabolism and the specific dynamic action of aminoacids. *Biochem. Journ.*, 1925, **19**, 366-376.
68. Sherwin (C. P.) and Shiple (G. J.). — Synthesis of amino-acids in animal organism. I. — Synthesis of glycocoll and glutamine in the human organism. *Journ. Am. Chem. Soc.*, 1922, **44**, 618-624.
69. Smith (M.). — The minimum endogenous nitrogen metabolism. *Journ. of biol. Chem.*, 1926, **68**, 15-31.
70. Stekol (J. A.) and Schmidt Carl (L. A.). — The fate of dl-methionine, glycine, d-glutamic acid, and l-pyrrolidone carboxylic acid in the dog. *Univ. of California Publications in Physiol.*, 1933, **8**, 31-42.
71. Steudel (H.) und Freise (R.). — Zur Frage nach der Herkunft des Kreatins und Kreatinins. *Zeit. f. physiol. Chem.*, 1922, **120**, 244-248.
72. Stewart (C. P.). — Studies on the metabolism of arginine and histidine. Arginine and histidine as precursor of purines. *Biochem. Journ.*, 1925, **19**, 266-269.
73. Takahashi (I.). — Embryochemische Untersuchungen mittels der Injektionsmethode. VI. — Ueber das Verhalten des Kreatins bzw. Kreatinins im Hühnerei bei der Aminosäureinjektion. *Zeit. f. physiol. Chem.*, 1933, **219**, 31-33.
74. Terroine (E. F.) et Bonnet (R.). — Les agents régulateurs du métabolisme azoté. — II. La thyroxine. *Arch. int. Physiol.*, 1937, **44**, 265-312.

75. Terroine (E. F.), Bonnet (R.) et Mourot (Mlle G.). — Les causes de la créatinurie. *Arch. internat. Physiol.*, 1936, **47**, 381-397.
76. Terroine (E. F.) et Firdman (J.). — L'allure comparée du rejet des diverses substances excrémentitielles dans le catabolisme protéique exogène. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1937, **19**, 259-291.
77. Terroine (E. F.), Giaja (A.) et Bayle (L.). — Formation de la créatine et des corps puriques au cours de la dégradation des matières protéiques exogènes. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1932, **11**, 900-915.
78. Terroine (E. F.) et Mourot (Mlle G.). — L'allantoïne et les corps puriques de l'urine des Mammifères proviennent-ils partiellement de la dégradation des substances protéiques ? *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1931, **13**, 94-109.
79. Terroine (E. F.) et Mourot (Mlle G.). — Le métabolisme purique endogène. *Ann. Sc. Nat. Zool.*, 1934, 10e série, **17**, 407-424.
80. Thomas (K.). — Zur Kenntniss des Eiweissminimums mit Untersuchungen über die Herkunft des Kreatins. *Ber. Ges. Physiol.*, 1920, **2**, 170-171.
81. Thomas (K.) und Gœrne (M. H. G.). — Ueber die Herkunft des Kreatins im tierischen Organismus. II. Das Verhalten der ε guanido-, ε Ureido-, und ε Amino-n-capronsäure im Organismus des Kaninchens. *Zeit. physiol. Chem.*, 1914, **92**, 163-176.
82. Thomas (K.) und Gœrne (M. G. H.). — Weitere Untersuchungen über die Herkunft des Kreatins. III. *Zeit. physiol. Chem.*, 1919, **104**, 73-87.
83. Thomas (K.), Kapfhammer (J.) und Flaschenträger (B.). — Ueber δ-Methylornithin und δ-Methylarginin. Zur Frage nach der Herkunft des Kreatins. IV. *Zeit. physiol. Chem.*, 1922, **124**, 75-102.
84. Thomas (K.), Milhorat (A. T.) und Techner (F.). — Weitere Untersuchungen über die Herkunft des Kreatins. *Zeit. f. physiol. Chem.*, 1933, **214**, 121-138.
85. Thompson (W. H.). — The metabolism of arginine. III. — Arginine and creatine formation. *Journ. of Physiol.*, 1917, **51**, 111-153.
86. Tripoli (C. J.) and Beard (H. H.). — Muscular dystrophy and atrophy. Clinical and biochemical results following the oral administration of amino-acids. *Arch. int. med.*, 1934, **53**, 435-452.
87. Zwarenstein (H.). — Studies in creatinine and uric acid metabolism. — II. Ingestion of proteins and aminoacids and the hourly elimination of creatinine and uric acid. *Biochem. Journ.*, 1928, **22**, 307-312.

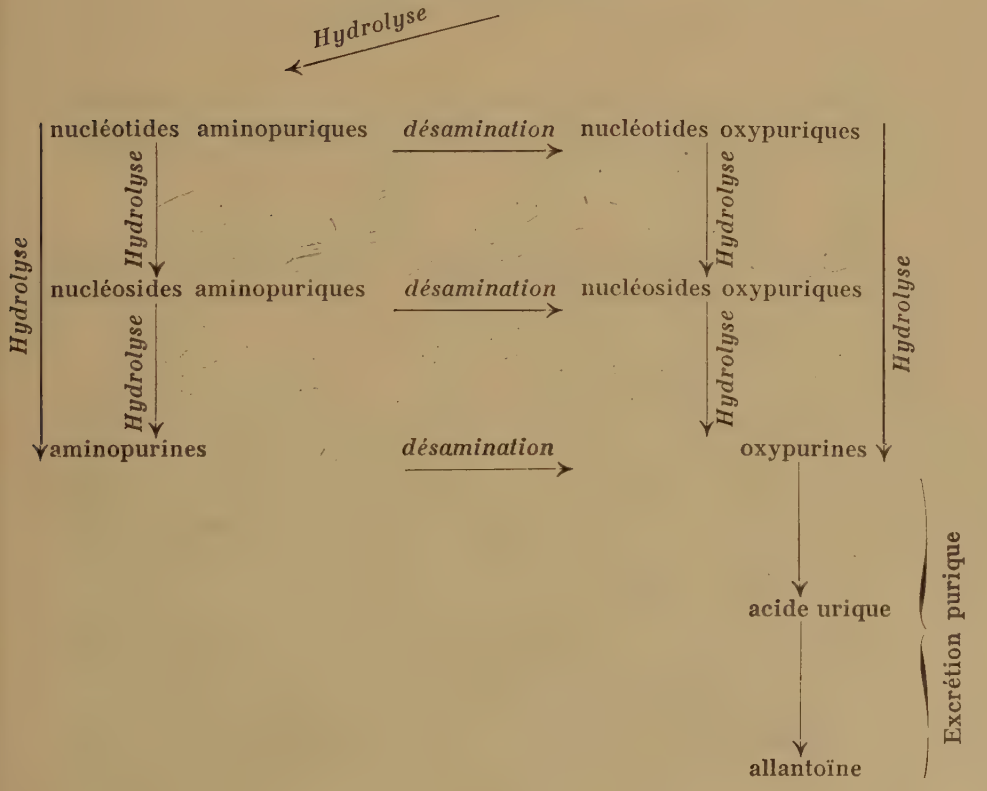
CHAPITRE III.

Les termes ultimes de la dégradation des substances nucléiniques et puriques,

§ 1. — Objet du travail.

En s'appuyant sur des recherches classiques, on peut représenter par un schéma simple l'état actuel de nos connaissances touchant les relations qui existent entre les substances nucléiniques et leurs constituants puriques, en même temps que les voies de dégradation qui s'ouvrent à ces corps dans l'organisme mammifère pour les mener à l'acide urique et à l'allantoïne.

Acide Nucléinique.



Et l'on entend couramment par « excrétion purique » du mammifère, l'ensemble que forment, dans les excreta, les corps puriques proprement dits et, malgré sa formule où ne figure plus le cycle caractéristique de la purine, l'allantoïne ; ensemble où n'existent pas de molécules complexes, où la part des bases est toujours faible, où l'importance comparée de l'allantoïne et de l'acide urique a conduit à distinguer entre l'homme et les singes supérieurs d'une part, les autres mammifères d'autre part, et contribué à asseoir l'idée que l'allantoïne est le produit terminal du catabolisme nucléinique chez ceux-ci, l'acide urique le produit terminal du catabolisme nucléinique chez ceux-là.

L'excrétion purique ainsi définie renferme-t-elle tous les déchets azotés nucléiniques ; autrement dit, l'azote des noyaux puriques catabolisés par un mammifère ne sait-il réapparaître que dans l'excrétion purique, réparti, selon les caractéristiques d'espèce, entre les bases puriques, l'acide urique, l'allantoïne ? Après des expériences extrêmement nombreuses, les avis restent partagés.

La raison en est inhérente aux procédés d'investigation qui s'offraient aux chercheurs dès le moment qu'ils se proposaient de résoudre la question par la comparaison simple, directe, de l'azote purique ou allantoïnique introduit dans un organisme, avec l'azote réapparu dans l'excrétion purique. Car, il n'est que deux moyens d'administrer une substance, l'ingestion et l'injection ; et quand il s'agit des substances nucléiniques ou puriques, voire même de l'allantoïne, l'organisme répond par des réactions que l'on ne peut toujours prévenir par des précautions spéciales et qui compliquent singulièrement les données du problème et faussent les résultats.

L'azote des noyaux puriques, l'azote de l'allantoïne n'a non seulement jamais été intégralement recouvré dans l'excrétion purique urinaire après son administration orale à l'homme, au singe, au lapin, au chien ou au porc, mais l'a été à des taux très variables pour un même corps, ingéré par des animaux de même espèce. Citons les expériences de Hirokawa [34], Schittenhelm [61], Frank et Schittenhelm [28], Taylor et Rose [72], Rother [57] pour les acides nucléiniques ; de Rother [58], Thannhauser et Bommes [75], Schittenhelm et Harpuder [65] pour les nucléosides ; de Kossel [39], Minkowski [50], Krüger et Schmid [41], Burian et Schur [18], Hunter et Givens [36], Mendel et Liemann [48], Allen et Cerecedo [5] pour les bases ; enfin de Kœhler [38], Salkowski [59], Hun-

ter et Givens [36] pour l'acide urique et de Schittenhelm et Chrometzka [64 bis], Chrometzka [21], Minkowski [50], Paget et Berger [52], Wiechowski [81] Poduscka [53] pour l'allantoïne. On a cherché les causes de cette variabilité, et trouvé au moins l'une d'elles, dans une destruction des molécules nucléiniques et puriques, de l'allantoïne, au cours de la traversée intestinale. Cette destruction peut aller jusqu'à l'ammoniac — donc engendrer de l'urée — et il importe de souligner qu'elle n'est point l'œuvre des sucs digestifs mais celle de la flore bactérienne intestinale et que l'on tournerait les difficultés qu'elle crée en pratiquant la fistule iléo-cœcale. Les sucs digestifs se bornent, en effet, à résoudre les acides nucléiniques en leurs constituants plus simples, sans que soit dépassé le stade nucléoside (Levene et Medegreceanu [44], Levene et Jakobs [43], Tannhauser [74]) et si l'intestin peut contenir des purinedésaminases et de la xanthinoxydase, il est dépourvu d'uricoxydase pour ouvrir le noyau purique (Miller et Jones [49], Schitttenhelm [62, 64]). Au contraire, les bactéries intestinales détruisent l'allantoïne (Givens [30]) ; elles désaminent, oxydent les molécules puriques, en ouvrent les noyaux ; telles sont les bactéries de la putréfaction (Krüger et Schittenhelm [42], Baginski [7], Schindler [60], Schittenhelm [61], Schittenhelm et Schröter [68], tel est le *bacterium coli* (Siven [70], Rother [57], Thannhauser et Dorfmuller [76], Stephenson et Trim [71]).

Avec l'injection, et le cas de l'allantoïne mis à part, on se heurte à des écueils infiniment plus graves : un trouble général marqué accompagne toujours l'injection d'azote purique, même s'il s'agit de faibles quantités. La température interne peut s'élever considérablement ; le métabolisme azoté, entraînant avec lui le métabolisme purique endogène, augmente plus que ne le légitimerait le catabolisme pur et simple du corps injecté ; la leucopoïèse, enfin, est souvent excitée de façon notable. Il s'ensuit un rejet de corps puriques, de déchets protidiques, qui n'ont rien à voir avec le métabolisme propre du corps injecté, mais ne sont autre chose que les produits de la dégradation des globules blancs apparus en surnombre, la conséquence d'un métabolisme contingent. Ainsi, tandis que l'ingestion a des chances de tromper en laissant ignorer l'importance d'une perte éventuelle, par dénaturation profonde des substances ingérées subie avant l'absorption, l'injection tend à faire exagérer la valeur de la récupération purique ; du moins, les valeurs faibles de cette dernière, dès lors plus significatives que les valeurs élevées, devraient-elles,

toutes, — si la molécule purique ne subit dans l'intimité de l'organisme d'autre dénaturation que la transformation en allantoïne — être au moins égales à l'unité. Il n'est, pour se convaincre du contraire, qu'à se reporter aux expériences faites par Hunter et Givens [37] avec les acides nucléiniques ; par Thannhauser et Bommes [75], Thannhauser et Schaber [78] avec les nucléosides ; par Schittenhelm et Harpuder [65], Hunter et Givens [37], Goldschmidt [31] avec les bases ; aux expériences de Mendel et Liemann [48], Burian et Schur [19], Podusczka [53], Wiechowski [80], Hunter et Givens [37], Bendix et Schittenhelm [8] au cours desquelles de l'acide urique fut injecté à des mammifères inférieurs et enfin aux expériences où ce même corps fut injecté à l'homme (Burian et Schur [19] ; Wiechowski [81] ; Folin, Berglund et Derick [26] ; Kœhler [38] ; Schittenhelm et Harpuder [65]).

Contrastant avec l'injection des substances qui contiennent le noyau purique, l'injection d'allantoïne se laisse pratiquer dans des conditions satisfaisantes ; on ne lit, en effet, nulle part, qu'elle ait entraîné un trouble quelconque du métabolisme azoté. Quant aux résultats auxquels elle a conduits, ils expriment presque toujours un recouvrement incomplet de l'allantoïne injectée : Wiechowski [81] retrouve 53, 74 et 88 p. 100 de l'allantoïne qu'il a administrée à l'homme ; Hunter et Givens [37] opèrent sur le singe et parviennent aux taux de 75, 82 et 90 p. 100 ; Taylor et Adolph [72] ne recueillent presque rien des 2 g. d'allantoïne qu'ils ont injectés à un chien. Seul, Schittenhelm semble avoir récupéré toute l'allantoïne, après injection au chien [64].

En résumé, quand on introduit de l'azote purique ou de l'allantoïne dans un organisme mammifère, un déficit s'accuserait toujours si la voie de pénétration choisie est la voie digestive, fréquemment si on lui préfère l'injection.

Comme ils ne réussissaient point à établir l'égalité entre l'azote purique administré et l'azote éliminé en surplus dans les bases puriques, l'acide urique et l'allantoïne — pourtant composés tenus pour réunir tout l'azote purique urinaire — les physiologistes ont adopté deux positions contradictoires.

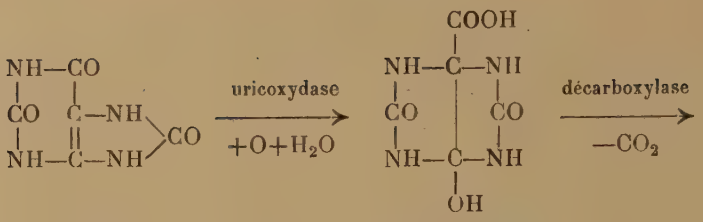
Pour les uns : l'acide urique et l'allantoïne sont bien, l'un chez l'homme, l'autre chez les mammifères non anthropoïdes, les termes ultimes obligés du métabolisme nucléinique ; leur recouvrement doit être considéré comme total, tant il est, souvent, peu éloigné de l'être, et parce que la perte enregistrée à leurs dépens n'est qu'apparente, facilement réductible par des considérations accessoires.

Pour les autres : il est vain d'aller chercher dans l'excrétion purique tout l'azote purique catabolisé ; une transformation profonde plus ou moins précoce, une dégradation loin poussée, peuvent en distraire une partie en l'engageant dans des corps d'une famille chimique toute différente, par exemple, dans des composés créatiniques, dans des acides aminés ou de l'urée.

Une troisième hypothèse, enfin, se dégage de travaux assez récents de Chrometzka [21], qui n'est inconciliable qu'avec l'intangibilité de l'acide urique dans l'organisme humain, et d'après laquelle l'urine renfermerait des corps de formule vraiment purique, plus dégradés que l'acide urique, méconnus jusqu'ici comme l'avait autrefois été l'allantoïne.

I. — Raisons de comprendre des corps nouveaux dans l'excrétion purique urinaire.

Chrometzka pense avoir découvert dans l'urine humaine — de façon plus précise, dans l'urine de malades atteints de troubles très divers —, deux corps nouveaux qui existeraient en d'autant plus grande abondance que le sujet aurait eu à métaboliser plus de substances puriques, ou, goutteux, les aurait métabolisées avec moins d'aisance. Ils témoigneraient donc de l'existence de phases ignorées de la dégradation du noyau purique ; l'un serait très voisin de l'acide urique et plus labile que lui, l'autre pourrait être l'acide oxyacétylènediuréinecarbonique. Rien dans les observations de Chrometzka ne contredit cette dernière supposition, divers arguments existent ailleurs pour l'étayer. Le passage de l'acide urique à l'allantoïne n'est pas une réaction simple ; il se fait en deux temps au moins : deux enzymes distincts, présents dans la poudre de foie de porc, permettent, l'un la fixation d'oxygène et d'eau sur la molécule purique, l'autre le départ de CO_2 à partir du produit intermédiaire formé (Felix, Schul et Schuler [25] ; Felix [24 bis]). Ce corps intermédiaire s'identifie sans doute (Schuler [69 bis]) avec l'acide oxyacétylènediuréinecarbonique, déjà invoqué par Behrend [8 bis], Biltz et Max [9], Biltz et Schauder [69 bis] pour expliquer toutes les modalités de la transformation de l'acide urique en allantoïne, sous l'action de l'oxygène en milieu alcalin, et, précisément dans ces dernières conditions, recueilli et isolé sous forme de son sel d'argent par Schuler et Reindel [69 ter] (voir aussi Frèrejacque [29]).



acide urique — acide oxyacétylène-diuréinecarbonique

allantoïne

Il n'est pas besoin d'insister sur l'intérêt que l'observation de Chrometzka peut présenter en égard à la question qui nous occupe. Mais il est impossible de dire dans quelle mesure sa prise en considération aurait permis de combler le déficit purique constamment observé. Une étude critique des méthodes d'analyse choisies par chaque auteur s'imposerait tout d'abord, qui montrerait peut-être que certaines manières d'opérer peuvent toucher l'un ou l'autre corps et l'englober dans l'excrétion purique trouvée, sous un autre nom que le sien : tous deux doivent venir compter avec les bases puriques et l'acide urique s'ils sont respectés par une évaporation en milieu acétique venant après la première précipitation cuivreuse selon Krüger et Schmid ; si l'acide oxyacétylènediuréinecarbonique est décarboxylé par les diastases du soja malgré la présence de KCN, ou si le traitement de l'urine par l'acide phosphotungstique et la litharge ne l'élimine pas et s'il précipite par l'acétate de mercure, il est dosé avec l'allantoïne par la méthode biochimique de Fosse comme par celle de Wiechowski.

II. — Le terme ultime de la dégradation nucléinique est, selon l'espèce mammifère considérée, l'allantoïne ou l'acide urique.

Les physiologistes sont bien rares, aujourd'hui, qui ne voient pas dans l'allantoïne le produit terminal du métabolisme nucléinique des mammifères inférieurs : les méthodes de dosage, demeurées longtemps défectueuses ou délicates expliqueraient sou-

vent qu'on n'ait pu recueillir dans l'urine toute l'allantoïne que l'on administrait ; et, si d'aucuns ont pu croire à la dégradation de l'allantoïne par des tissus mammifères, c'est, dit Wiechowski, parce qu'ils ont opéré dans des conditions incorrectes, favorables précisément à la décomposition de l'allantoïne. Il faut pourtant reconnaître que les expériences les plus sûres, celles de Wiechowski ou celles de Hunter et Givens, par exemple, n'apportent pas la preuve irréfutable de l'indestructibilité de l'allantoïne dans l'organisme mammifère.

Quant à l'acide urique, l'argument avancé par ceux qui admettent l'inaptitude parfaite de l'homme à le transformer, est l'impossibilité où l'on s'est trouvé jusqu'ici de déceler l'uricase dans l'organisme humain (Wiechowski, Tannhauser, Gudzent, Steudel). Argument auquel on oppose (Schittenhelm, Frank, Harpuder, Felix, Chrometzka) que l'échec des tentatives faites pour mettre un ferment en évidence n'a pour conséquence nécessaire ni l'absence ni la non-intervention dudit ferment ; que, d'autre part, la transformation en allantoïne n'est peut-être pas la seule que l'acide urique soit susceptible de subir.

Enfin, si l'on veut croire que l'acide urique n'est pas transformé par l'homme, que le mammifère ne sait faire à partir de lui que de l'allantoïne, il reste à savoir pourquoi l'acide urique ne passe pas intégralement dans l'urine quand il est injecté à l'homme, pourquoi il n'est pas tout entier éliminé en nature et en allantoïne par le mammifère non anthropoïde. C'est, disent Brugsch et Rother [11], parce que l'urine n'est pas l'unique voie d'évacuation de l'acide urique : la bile et l'intestin en constituent une autre. De fait, Lucke [47] évalue à 30-50 mg. l'acide urique quotidiennement déversé dans l'intestin par le suc gastrique et la bile et dont le recouvrement dans les feces sera interdit par les bactéries intestinales. Mais, Harpuder [33], entre autres, invite à ne pas exagérer l'importance de cet acide urique entérotrope dans l'établissement du bilan purique. Pour devoir reconnaître en lui une cause d'erreur appréciable, il faudrait avoir constaté qu'il s'élève sensiblement après l'injection d'acide urique ou de l'un de ses générateurs. Or, d'après Harpuder, les quantités d'acide urique contenues dans la bile sont simplement comparables à celles existant normalement dans le sang et c'est à peine si l'administration de très fortes quantités d'acide nucléinique réussit à les accroître. Il y a plus encore : Folin, Berglund et Derick [26] ont montré qu'une part importante de l'acide urique injecté au mammifère est immédiatement mise en réserve dans le rein, cependant que le reste passe dans le sang,

y circule pour être détruit ; malgré cela, la bile ne devient même pas un vecteur urique important quand la surcharge de l'organisme est aggravée par la néphrectomie (Thannhauser, Lurz et Gara [77]). La preuve n'est donc pas faite que la réunion de l'acide urique entérotrope à l'acide urique urotrope est nécessaire à la récupération quasi totale, sinon totale, de l'azote purique catabolisé.

III. — La molécule purique peut subir une transformation autre ou plus poussée que celles impliquées dans la nature de l'excrétion purique.

1° *Composés créatiniques.*

Le noyau imidazol se reconnaît dans la charpente purique comme dans la formule créatinique et, de même qu'il est la raison de rapprocher l'histidine des composés créatiniques, de même, il devait être envisagé comme métabolite possible du noyau purique. C'est ainsi qu'Abderhalden et Buadze [1, 2, 3, 4] trouvent une augmentation de la créatinine totale quand ils laissent certains corps — acides nucléiniques ou leurs produits d'hydrolyse, la guanine et l'adénine, l'hydantoïne et la N- méthylhydantoïne mais non point l'acide urique, l'uracide, l'allantoïne — au contact de purées de tissus, et quand, mêlant des acides nucléiniques à la nourriture de chiens ou de pigeons, ils suivent l'excrétion urinaire. D'accord avec ces auteurs, Chrometzka [21], constate que l'ingestion de matériel purique élève l'excrétion créatinique de l'homme. Mais l'acide nucléinique ne donne pas de créatine chez les malades atteints de dystrophies musculaires (Brand, Harris, Sandberg et Ringer [10]).

2° *Déchets du type protidique.*

a) *Acides aminés.* — Différents auteurs (Levene, Ascoli, Izar) ont conclu d'expériences *in vitro* que du glycocolle se forme dans l'organisme mammifère aux dépens des noyaux puriques. D'autres, travaillant *in vivo*, émettent le même avis. Wiener [82] s'appuie sur la formation d'acide hippurique qui suit l'injection simultanée d'acide nucléinique et d'acide benzoïque mais fait défaut si l'allantoïne remplace l'acide nucléinique ; Hirchstein [35] tire argument de l'élévation du glycocolle urinaire après ingestion de thymus. Mais l'interpréation donnée par l'un et l'autre auteur à ses observations est sujette à critique : l'injection d'acide nucléinique dérègle le métabolisme azoté et,

ce faisant, peut libérer du glycocolle ; la combinaison qui servit à Hirchstein pour isoler le glycocolle dans l'urine n'est pas spécifique de cet acide aminé.

b) *L'urée.* — Maints auteurs tiennent que l'urée est bien l'un des catabolites nucléiniques du mammifère ; comme leur opinion se fonde sur l'examen des variations du rejet uréique consécutives à l'injection ou à l'ingestion — non corrigée par la fistule iléocœcale — d'azote nucléinique ou purique, ce que l'on sait de ces deux modes d'administration peut toujours retenir d'adopter la même croyance, en ce qu'il peut empêcher de distinguer une urée, catabolite vrai du noyau purique, d'une urée d'origine bactérienne ou toxique.

Venons-en maintenant à la revue systématique de ce qui se passe à travers le monde vivant ; on verra qu'elle confère à l'hypothèse que les mammifères font de l'urée dans la dégradation de leurs nucléines et de leurs purines, une vraisemblance qui s'impose à l'esprit et, corrélativement, oriente les recherches vers une voie spéciale de transformation.

Les premières analyses d'excreta d'invertébrés de certains poissons et batraciens (Delaunay [22], Denis [33], Przylecki [54]) s'accordaient pour ne donner qu'une importance quantitative très réduite aux représentants habituels du métabolisme purique. Przylecki [54] eut le mérite de se demander si cet état de choses traduit un catabolisme effectivement sans ampleur ou indique une dégradation poussée au-delà de l'allantoïne, et, passant à l'expérience, de montrer la grande aptitude de la grenouille à transformer enzymatiquement l'azote purique en azote uréique. Il donna le nom d'allantoïnase à l'agent responsable de l'attaque et de la conversion en urée, en fait au système fermentaire composé de l'allantoïnase (Fosse et Brunel [27]), et de l'allantoïcase (Brunel [12]).

Les expériences de Przylecki renouvelaient l'aspect du catabolisme nucléinique. Elles furent surtout comprises à la lumière des résultats apportés par Fosse et ses collaborateurs, par Brunel en particulier. L'on sut alors que nombre d'êtres vivants possèdent tous les ferments nécessaires pour dégrader les substances nucléiniques jusqu'à l'urée, dans certains cas même jusqu'à l'ammoniac, en leur faisant parcourir la chaîne des réactions suivantes :

substance nucléinique.... ⟶ acide urique $\xrightarrow{\text{uricase}}$ allantoïne ⟶ $\xrightarrow{\text{allantoïnase}}$ acide allantoïque $\xrightarrow{\text{allantoïcase}}$ urée $\xrightarrow{\text{uréase}}$ $CO_3\ (NH_4)_2$.

En particulier, allantoïnase et allantoïcase existent, souvent associées, chez des poissons et chez les batraciens (Brunel [13, 14, 15], Krebs et Weil [40]), chez des mollusques (Brunel [16]) et des végétaux supérieurs (De Graeve [32], Echevin et Brunel [24]), etc...

Or, les preuves sont toujours plus abondantes qui parlent en faveur de la continuité des processus biologiques : l'évolution des formes s'accompagne d'une évolution des moyens métaboliques et, comme celle-là laisse des ébauches de dispositifs anatomiques, celle-ci laisse des ébauches de fonctions, de mécanismes disparus. Rien que de très raisonnable donc à ce qu'un vestige subsiste, chez les mammifères, d'une faculté manifestée par des êtres placés moins haut dans l'échelle vivante, en l'occurence, celle de dégrader les noyaux puriques en urée, par l'intermédiaire de l'allantoïne et de l'acide allantoïque.

***

C'est donc bien un problème incomplètement résolu que celui de la nature des catabolites puriques formés dans l'organisme mammifère, et son étude nous a tentée. Par bonheur, il se simplifie grandement quand on le limite aux mammifères inférieurs et cesse de l'envisager uniquement sous l'angle décevant de la récupération purique. Nous nous sommes donc posé deux questions principales, dont la résolution ne dépend pas de l'importance d'un acide urique entérotrope, ignore l'existence de composés laissés par une uricolyse imparfaite ou s'en accommode.

1° Le noyau purique est-il susceptible d'aller, à un moment indéterminé de ses transformations successives, verser un tribut à des catégories de déchets non puriques, acides aminés ou urée, créatine ou créatinine ?

Soient alors des animaux (rats), placés au niveau de leur dépense azotée minimum et recevant en ingestion une substance nucléinique ou purique ; leur perte azotée se modifie en conséquence, toute variation de l'un ou de l'autre de ses constituants est immédiatement sensible. Comme les noyaux puriques ne sont pas attaqués dans l'intestin grêle, les inconvénients propres à l'ingestion disparaîtraient avec la fistule iléo-cœcale. A tort ou raison, nous ne nous sommes pas arrêtée à l'idée de la pratiquer sur le rat ; mais l'ingestion simple nous a paru offrir, à certains égards, des ressources non encore épuisées.

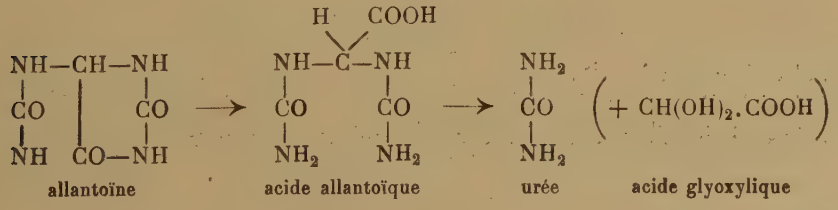
La qualité primordiale reconnue à l'ingestion est de ne point perturber le métabolisme azoté. L'azote ingéré sera donc absorbé dans une mesure, certes, variable et imprévisible, mais donnée par l'élévation du rejet azoté total ; et, bien qu'il puisse,

pour une part inconnue, gagner l'intimité de l'organisme sous des formes incertaines, toute signification ne sera pas refusée aux déchets qu'il aura engendrés. En effet, si, réunies, les quantités dont auront varié les divers déchets urinaires — où les déchets puriques sont pris dans leur sens habituel — n'équivalent point à l'élévation du rejet azoté total, c'est que des composés non déterminés ont pu se former, qu'en particulier, des corps intermédiaires entre l'acide urique et l'allantoïne eussent valu d'être recherchés ; sinon, c'est qu'il n'est point venu, en quantité appréciable, de formes azotées particulières ou que les dosages effectués ont su les toucher sous un autre nom que le leur. D'autre part, un détournement, même médiocre, de l'azote purique vers les corps créatiniques se lira aisément, car l'on sait la constance de la créatinine urinaire en toute occasion et la faiblesse de l'élimination de la créatine pendant la période d'état du jeûne protéique et en dehors de toute intervention.

2° L'allantoïne est-elle un déchet ultime, comme le veut la croyance quasi générale ? ou passe-t-elle à des corps plus dégradés qu'elle, en particulier, à l'urée ?

C'est ici l'injection combinée à l'inanition protéique qui nous a paru être un procédé de choix pour reconnaître ou dénier à l'allantoïne le caractère de déchet ultime. Injectons, en effet, de l'allantoïne à un sujet chez qui le rejet de chaque composé azoté urinaire est, grâce au jeûne protéique, étale et minimum. Si, comme on peut l'espérer, aucun trouble ne se produit, toute variation de la composition azotée de l'urine est déterminée avec un maximum d'exactitude, elle est à rapporter au seul métabolisme de l'allantoïne injectée : l'extra-azote doit égaler l'azote injecté ; il doit encore égaler l'extra-N-allantoïne si l'uréide traverse l'organisme sans y être attaqué, sinon, la manière dont il se répartit entre les différentes formes d'azote urinaire renseignera sur le sort subi par l'allantoïne.

Certaines remarques nous ont donné prétexte à entreprendre des expériences d'un tout autre ordre, nous ont incitée à tenter l'acquisition d'éléments de démonstration d'un passage de l'allantoïne à l'urée par l'intermédiaire de l'acide allantoïque.



L'idée perd son originalité quand on sait que BRUNEL a découvert l'allantoïcase, montré que le crapaud convertit l'allantoïne en acide allantoïque et décompose celui-ci en urée. Mais nous devons dire ici que la publication des travaux essentiels de BRUNEL a été plus un encouragement à persévérer dans une voie où nous avaient engagée de premiers essais, que le point de départ même de cette partie de notre travail.

Nous avons commencé notre travail en octobre 1935 avec des expériences d'ingestion d'acide nucléinique. Nous avions choisi de doser l'allantoïne par la voie biochimique et cela nous permit d'avoir bien vite l'attention attirée par la présence constante, dans l'urine de rat, — puis de lapin, — fraîchement émise, d'un corps donnant les réactions de l'acide allantoïque, existant en quantités infimes qu'augmentait toutefois l'ingestion de nucléinate. Nous connaissions la fragilité des solutions alcalines ou simplement aqueuses d'allantoïne et nous avions eu mainte occasion de la vérifier. Nous avions, par exemple, conservé deux échantillons d'une même urine ; l'un contenait du cyanure de mercure prévenant toute augmentation du degré d'alcalinité ; l'autre simplement protégé par du chloroforme, s'alcalinisait de plus en plus ; la concentration en acide allantoïque demeura pratiquement invariable dans le premier ; elle s'éleva rapidement, en raison aussi de la stabilité des allantoates alcalins, dans le deuxième, où elle atteignait 80 p. 100 de la concentration initiale en allantoïne au bout de quelques semaines. Les traces d'acide allantoïque que nous décelions étaient-elles donc seulement le produit d'une décomposition légère de l'allantoïne, survenue durant le séjour de l'urine dans la vessie ? Cela était fort possible avec le lapin, coutumier de longues rétentions urinaires et émetteur d'une urine franchement alcaline. Cela était plus improbable chez des rats nourris d'une soupe d'amidon, rejetant quotidiennement une trentaine de cm^3 d'une urine à la réaction voisine de la neutralité, plutôt légèrement acide ; et l'on pouvait incliner à croire à un constituant urinaire permanent, issu de l'allantoïne, peut-être pure curiosité métabolique, mais peut-être reste d'un corps qui serait décomposé sitôt que formé.

Deux types d'expérience semblaient propres à montrer si l'acide allantoïque peut prétendre à la qualité d'intermédiaire entre l'allantoïne et l'urée.

Il fallait, tout d'abord, rechercher ce que devient l'acide allantoïque injecté, savoir s'il est éliminé tout entier en nature ou

partiellement sous forme d'urée. Les conditions les plus favorables à cette étude apparaissaient être, une fois de plus, celles déterminées par le jeûne protéique dans sa période d'état.

Il s'agissait, ensuite, de préciser la signification des traces d'acide allantoïque trouvées dans toutes les urines jusque là essayées. Et nous avons ainsi raisonné. Si l'acide allantoïque est un produit normal, constant, du métabolisme général, on doit le trouver dans l'urine qui sourd du rein et que l'on recueille par cathétérisme des uretères et le trouver encore après des heures d'une excrétion forcée par l'injection continue et abondante d'un liquide diurétique. S'il est un métabolite purique, s'il se forme à partir de l'allantoïne, sa production dans l'organisme est fonction de l'intensité du métabolisme de l'allantoïne et de ses précurseurs, il s'en reflète peut-être quelque chose dans l'urine. Il convenait donc de doser l'acide allantoïque, dans l'urine sortant du rein, après injection massive d'allantoïne ou de l'un de ses précurseurs, cependant que l'injection continue et abondante d'un liquide diurétique active la circulation générale et la sécrétion rénale, contrarie la rétention des produits intermédiaires du métabolisme, favorise l'apparition dans l'urine de certaines molécules qui, autrement, n'échapperaient pas à la transformation.

⁂

Le but principal de nos expériences a donc été :

— *d'une part, de donner la répartition de l'azote rejeté en supplément dans l'urine par des rats adultes soumis au régime glucidique, qui, dans une période fondamentale encadrée par deux périodes témoins, reçoivent* 1°) *en ingestion, différentes substances nucléiniques et puriques* 2°) *en injection, de l'allantoïne et de l'acide allantoïque ;*

— *d'autre part, d'étudier l'excrétion rénale de lapins recevant en injection intraveineuse continue une solution saline, additionnée à un moment donné, d'allantoïne, ou de corps capables d'en engendrer (acide nucléinique, acide urique), ou de l'uréide glyoxylique immédiatement inférieur, l'acide allantoïque ;*

Afin de voir :

1° — *si l'azote purique catabolisé par le rat se retrouve tout entier dans l'excrétion purique (bases, acide urique et allantoïne), s'il s'en retrouve parmi les composés excrémentitiels créatiniques.*

2° — *si l'allantoïne et l'acide allantoïque sont intégralement éliminés après injection ou s'ils engendrent de l'urée.*

— *si l'acide allantoïque peut être considéré comme un produit normal du métabolisme nucléinique du mammifère, un terme de passage entre l'allantoïne et l'urée.*

Et, ainsi,

appuyer sur l'expérience, l'hypothèse que le mammifère inférieur sait conduire l'azote des noyaux puriques à l'urée, en lui faisant franchir les étapes suivantes :

.....azote purique ⟶ azote urique ⟶ allantoïne ⟶ acide allantoïque ⟶ urée ;

et donner un nouvel exemple de la continuité des moyens de dégradation empruntés par les êtres vivants, en établissant entre vertébrés inférieurs et mammifères la même liaison qu'avaient permis d'établir entre végétaux, invertébrés et vertébrés inférieurs, les travaux de Przylecki *d'une part, de l'école de* Fosse *d'autre part.*

Nous relatons, en outre, d'autres expériences : moins démonstratives parce qu'elles tombent sous le coup de critiques générales, elles viennent, à certains égards, confirmer ou compléter les expériences essentielles. Les unes ont trait à l'administration d'allantoïne au rat par la voie buccale, les autres à l'injection intrapéritonéale de diverses substances nucléiniques et puriques.

§ 2. — **Résultats expérimentaux.**

Nous avons expérimenté les corps suivants : Acide nucléinique de levure Byla (sel Na) ; Adénosine et guanosine préparés à partir du corps précédent, selon Levene ; Acide adénosine-triphosphorique, adénine, guanine, acide urique et allantoïne, tous produits Hoffmann-La Roche ; allantoate de potassium, obligeamment donné par M. A. Brunel.

Tout ce qui se rapporte aux méthodes d'analyse, à la marche générale des expériences est à chercher dans la section « Technique ». Nous préciserons toutefois encore que l'N des corps puriques urinaires est dosé par double précipitation cuivreuse selon Krüger et Schmid, la concentration qui suit la première précipitation étant réalisée en milieu acétique et que l'azote des uréides glyoxyliques est déterminé par les méthodes biochimiques qui utilisent les diastases du soja. Mais nous ne discuterons pourtant pas la question de savoir si nous laissions ainsi échapper, ou, au contraire, englobions des corps comme l'acide oxyurique ou l'acide oxyacétylènediuréinecarbonique.

RATS.

Des analyses urinaires faites au cours des expériences qui concernent le rat, nous n'avons transcrit que les valeurs quotidiennes moyennes correspondant à chaque période (Tableaux I à VII) ; à côté d'elles, figure la valeur du rejet supplémentaire des différentes formes d'azote urinaire, calculée à la manière habituelle : moyenne arithmétique des valeurs quotidiennes trouvées dans les pré- et postpériodes, d'ailleurs d'égale durée, retranchée de la valeur quotidienne moyenne trouvée dans la période fondamentale. Précisons que cette période fondamentale réunit tous les jours dont l'excrétion urinaire indique par sa composition que l'effet produit n'est pas encore dissipé, et non pas seulement les jours immédiatement consécutifs à l'administration du corps en essai.

Quelques renseignements viennent compléter ces tableaux ; les uns ont trait au comportement des différentes substances ; d'autres sont tout ce qui nous reste d'un protocole expérimental, laissé à Strasbourg lors de la déclaration de guerre.

Acide nucléinique de levure. — (Tableau I). RINGER et UNDERHILL [56], UNDERHILL et LONG [79] ont signalé que l'introduction d'acide nucléinique de levure, — non d'acide thymonucléinique — dans le torrent circulatoire, produit chez le chien à jeun un choc analogue à celui de la peptone. De fait, dans nos expériences, la répétition des injections de nucléinate dans le péritoine du rat, fut toujours dangereuse : un seul animal a supporté trois injections successives, les autres sont morts en quelques secondes alors que l'on procédait à la deuxième ou à la troisième injection.

Nucléotide. Acide adénosinetriphosphorique. — C'est le seul que nous ayons pu nous procurer. Administration par voie buccale : voir tableau II. Mais nous l'avons aussi injecté dans le péritoine, à raison de 11 mg. N, en suspension dans du bicarbonate. Dans une expérience, le rejet purique s'éleva à peine, de 8,30 N à 11 N ; dans un autre, il demeura pratiquement invariable.

Nucléoside. Adénosine. — Nous n'avons pas fait l'expérience d'ingestion prévue. Tentée à deux reprises, et bien qu'accompagnée de l'administration de 10 cm^3 de sérum glucosé, l'injection a toujours été suivie d'une forte rétention d'urine qui perturba tous les phénomènes ; ces quelques chiffres disent un trouble général sérieux, montrent une élimination azotée d'abord exagérément réduite, devenant énorme ensuite.

1re expérience. — Injection de 20 mg. N adénosine (soluble dans l'eau) dans une prépériode de 4 jours, N quotidien oscille entre 45 et 47, N allantoïne vaut 6 mg.

dans les 48 heures qui suivent l'injection :
N quotidien = 19,3 N ; N allantoïne = 2,3 N
dans les 48 heures suivantes :
N quotidien = 203 N ; N allantoïne = 14,8 N

2e expérience. — Injection de 21 mg. N adénosine.

dans une prépériode de 4 jours :
N quotidien moyen = 60 N ; N all. quotidien = 7 N
dans les 48 heures après l'injection :
N quotidien moyen = 22,8 N ; N all. quotidien = 2 N
dans les 48 heures suivantes :
N quotidien moyen = 96,0 N ; N all. quotidien = 8,8 N
dans les 48 heures suivantes :
N quotidien moyen = 121 N ; N all. quotidien = 18 N

Guanosine. — On la dissout, pour l'injecter, dans une solution à peine alcaline, à 38°. Elle est beaucoup moins toxique que l'adénosine (Tableau II).

Les bases libres. Adénine (sulfate). — On a fait une expérience d'ingestion, en mêlant le sel d'adénine à l'alimentation du rat ; la dépense azotée totale de l'animal a suivi le même cours que si aucune absorption n'avait eu lieu. Injectée, la base est extrêmement toxique, comme on le sait.

Injection de 14 mg. N adénine.

Valeurs quotidiennes moyennes dans la prépériode :
N total 50 mg. ; N allantoïne 8,7 mg.
Valeurs quotidiennes moyennes 24 heures après l'injection :
N total 83 mg. ; N allantoïne 5,3 mg.
Valeurs quotidiennes moyennes dans les 48 heures suivantes :
N total 160 mg. ; N allantoïne 14,5 mg.
Valeurs quotidiennes moyennes dans les 48 heures suivantes :
N total 180 mg. : N allantoïne 13 mg.
Valeurs quotidiennes moyennes dans les 48 heures suivantes :
N total 200 mg. ; N allantoïne 18 mg.
Valeurs quotidiennes moyennes dans les 48 heures suivantes :
N total 240 mg. ; N allantoïne 20 mg.

Guanine (chlorhydrate) (Tableau III). — Ses rapports de toxicité avec l'adénine sont analogues à ceux de la guanosine avec l'adénosine. Elle est toutefois beaucoup plus toxique que la guanosine.

Oxypurines. Acide urique. — Il n'est rien à en dire de spécial (Tableaux III, IV et V.).

Lapins.

Les expériences de perfusion du lapin sont rapportées tout entières, dans leur détail horaire ; elles sont consignées dans les tableau VIII à XIX et font l'objet des courbes des figures 1, 2 et 3.

TABLEAU I.

Administration de *nucléinate de sodium* au rat. Ingestion et injection.

	Prépériode	Période à Nucléinate	Postpériode	Moyennes des Pré- et Postpériodes	Rejet supplémentaire
Rat n° 1. — Ingestion.					
Durée de la période (jours).	4	4	4		
Poids du sujet (g.)	237–220	220–215	215–200		
Vol. urin. quot. moyen (cm^3).	40	37	28		
N total urinaire	54,0	96,4	58,4	56,2	40,2
N urée	30,1	53,5	33,6	31,8	21,7
N α-aminé total	2,6	2,35	2,0	2,3	0,05
N ammoniacal	4,45	4,35	3,55	4,0	0,35
N allantoïne	5,9	22,6	6,5	6,2	16,4
N (bases pur. + acide ur.).	0,55	1,7	0,51	0,53	1,17
N créatinine	2,75	2,8	2,5	2,57	0,23
N créatine	1,05	0,75	1,0	1,02	—0,27
N administré, en totalité		—			
Rat n° 2. — Ingestion.					
Durée de la période (jours).	4	4	4		
Poids du sujet (g.)	225–222	222–220	220–210		
Vol. urin. quot. moyen (cm^3).	46	54	38		
N total urinaire	60,0	106,0	46,0	53,0	53,0
N urée	33,7	56,0	24,6	29,1	26,9
N α-aminé total	2,94	4,55	2,76	2,85	1,70
N ammoniacal	3,45	3,4	2,95	3,2	0,2
N allantoïne	4,5	26,1	5,4	4,95	21,1
N (bases pur. + acide ur.).	0,6	3,1	0,6	0,6	2,5
N créatinine	3,0	2,9	2,6	2,8	0,1
N créatine	1,4	0,9	0,9	1,1	—0,2
N administré, en totalité		—			
Rat n° 3. — Ingestion.					
Durée de la période (jours).	4	4	4		
Poids du sujet (g.)	225–210	210–195	195–190		
Vol. urin. quot. moyen (cm^3).	40	38	35		
N total urinaire	61,0	73,0	37,4	49,2	23,8
N urée	35,9	36,3	16,1	26,0	10,3
N α-aminé total	2,4	4,3	1,4	1,9	2,4
N ammoniacal	5,7	6,2	4,5	5,1	1,1
N allantoïne	8,25	16,1	5,05	6,65	9,45
N (bases pur. + acide ur.).	0,76	1,23	0,54	0,65	0,58
N créatinine	2,2	2,65	2,15	2,17	0,48
N créatine	1,1	0,1	0,2	0,65	—0,55
N administré, en totalité		89,6			

TABLEAU I (*Suite*).

	Prépériode	Période à Nucléinate	Postpériode	Moyennes des Pré- et Postpériodes	Rejet supplémentaire
Rat n° 4. — Injection.					
Durée de la période (jours).	4	2	Meurt à la 3e injection		
Poids du sujet (g.)	207-200	200-190			
Vol. urin. quot. moyen (cm³).	24	16			
N total urinaire	42,9	69,5			26,6
N urée	16,5	29,9			13,4
N α-aminé total	4,1	6,6			2,5
N ammoniacal	6,1	6,5			0,4
N allantoïne	10,2	19,2			9,0
N (bases pur. + acide ur.).	1,28	2,24			0,96
N créatinine	2,35	1,75			—0,6
N créatine	1,8	3,4			1,6
N administré, en totalité		48			
Rat n° 5. — Injection.					
Durée de la période (jours).	4	2	Meurt à la 3e injection		
Poids du sujet (g.)	195-190	190-180			
Vol. urin. quot. moyen (cm³).	30	15			
N total urinaire	29,8	84,4			54,6
N urée	10,5	48,2			37,7
N α-aminé total	—	—			—
N ammoniacal	3,05	2,4			—0,65
N allantoïne	6,2	18,9			12,7
N (bases pur. + acide ur.).	0,75	2,75			2,0
N créatinine	2,85	1,9			—0,95
N créatine	1,35	1,0			—0,35
N administré, en totalité		80			
Rat n° 6. — Injection.					
Durée de la période (jours).	4	6	4		
Poids du sujet (g.)	205-200	200-185	185-182		
Vol. urin. quot. moyen (cm³).	38	25	34		
N total urinaire	41,4	83,5	41,6	41,5	42,0
N urée	18,4	46,6	16,1	17,0	29,6
N α-aminé total	—	—	—	—	—
N ammoniacal	2,8	3,3	4,45	3,6	—0,3
N allantoïne	10,4	18,6	9,8	10,1	8,5
N (bases pur. + acide ur.).	0,71	1,66	0,75	0,73	0,93
N créatinine	3,0	2,0	2,05	2,52	—0,52
N créatine	0,9	2,9	0,6	0,75	2,15
N administré, en totalité		117			

TABLEAU II.

Administration de *nucléotide* et de *nucléoside* au rat. Ingestion et injectio.

	Prépériode	Période à Nucléotide ou Nucléoside	Postpériode	Moyennes des Pré- et Postpériodes	Rejet supplémentaire
Rat n° 7. — *Acide adénosine-triphosphorique.* — Ingestion.					
Durée de la période (jours).	4	4	4		
Poids du sujet (g.).....	180-170	170-165	165 155		
Vol. urin. quot. moyen (cm^3).	22	28	22		
N total urinaire	30,5	42,2	26,6	28,5	13,7
N urée	9,75	15,75	8,35	9,0	6,7
N α-aminé total	1,95	1,75	1,35	1,65	0,1
N ammoniacal	1,95	3,05	2,15	2,05	1,0
N allantoïne	6,35	13,55	6,35	6,35	7,2
N (bases pur. + acide ur.).	0,93	0,95	0,63	0,78	0,17
N créatinine	3,1	3,2	3,2	3,15	0,05
N créatine	0,93	0,95	0,63	0,78	0,17
N administré, en totalité....		54			
Rat n° 8. — *Guanosine.* — Ingestion.					
Durée de la période (jours).	4	4	4		
Poids du sujet (g.).....	235-225	225-220	220-212		
Vol. urin. quot. moyen (cm^3).	29	26	26		
N total urinaire	43,2	50,7	35,1	39,1	11,6
N urée	20,6	21,0	13,8	17,2	3,8
N α-aminé total	3,07	3,25	2,30	2,68	0,57
N ammoniacal	2,95	2,05	2,15	2,55	—0,50
N allantoïne	6,9	13,7	8,3	7,6	6,1
N (bases pur. + acide ur.).	0,82	0,99	0,81	0,81	0,18
N créatinine	3,4	3,3	2,8	3,1	0,2
N créatine	0,5	0,3	0,5	0,5	—0,2
N administré, en totalité....		45,6			
Rat n° 9. — *Guanosine.* — Ingestion.					
Durée de la période (jours).	4	4	4		
Poids du sujet (g.).....	210-205	205-190	190-190		
Vol. urin. quot. moyen (cm^3).	21	31	21		
N total urinaire	36,7	51,0	36,5	36,6	14,4
N urée	12,9	20,4	14,8	13,85	6,55
N α-aminé total	2,9	2,85	2,3	2,6	0,25
N ammoniacal	2,7	3,25	2,3	2,5	0,75
N allantoïne	6,8	13,45	6,3	6,55	6,9
N (bases pur. + acide ur.).	0,73	0,97	0,61	0,67	0,30
N créatinine	3,1	3,75	3,75	3,42	0,33
N créatine	0,73	0,97	0,61	0,67	0,30
N administré, en totalité....		53,2			

TABLEAU II (*Suite*).

	Prépériode	Période à Nucléotide ou Nucléoside	Postpériode	Moyennes des Pré- et Postpériodes	Rejet supplémentaire
Rat n° 10. — *Guanosine.* — Injection.					
Durée de la période (jours).	4	6	4		
Poids du sujet (g.)	220-210	210-180	180-190		
Vol. urin. quot. moyen (cm^3).	23	10	35		
N total urinaire	38,7	61,0	36,9	37,8	23,2
N urée	19,6	27,2	18,5	19,05	8,15
N α-aminé total	4,2	6,0	4,3	4,25	1,75
N ammoniacal	3,8	6,9	4,7	4,25	2,65
N allantoïne	8,4	15,3	8,1	8,25	7,05
N (bases pur. + acide ur.).	0,63	0,54	0,54	0,58	—0,04
N créatinine	3,2	2,15	2,9	3,05	—0,9
N créatine	1,05	2,6	0,75	0,9,	1,7
N administré, en totalité		81,6			
Rat n° 11. — *Guanosine.* — Injection.					
Durée de la période (jours).	4	3	4		
Poids du sujet (g.)	215-200	200-190	190-180		
Vol. urin. quot. moyen (cm^3).	32	43	30		
N total urinaire	25,8	33,1	20,2	23,0	10,1
N urée	6,65	9,45	2,65	4,65	4,8
N α-aminé total	2,9	4,3	3,3	3,1	1,2
N ammoniacal	3,0	2,65	2,05	2,52	—0,13
N allantoïne	3,7	5,7	3,2	3,45	2,25
N (bases pur. + acide ur.).	0,8	1,1	0,74	0,77	0,33
N créatinine	2,2	2,15	2,35	2,27	—0,12
N créatine	0	0,62	0	0	0,62
N administré, en totalité		15,9			
Rat n° 12. — *Guanosine.* — Injection.					
Durée de la période (jours).	4	4	4		
Poids du sujet (g.)	255-250	250-242	242-220		
Vol. urin. quot. moyen (cm^3).	26	32	18		
N total urinaire	56,6	65,4	53,7	55,1	10,3
N urée	27,7	31,4	25,5	26,6	4,8
N α-aminé total	—	—	—	—	—
N ammoniacal	2,95	2,65	2,60	2,77	—0,12
N allantoïne	9,1	14,9	7,8	8,4	6,5
N (bases pur. + acide ur.).	1,10	1,27	0,95	1,02	0,25
N créatinine	3,92	3,82	3,15	3,52	0,30
N créatine					
N administré, en totalité		48,4			

TABLEAU III.

Administration d'*aminopurines* et d'*oxypurines* au rat. Ingestion et injection

	Prépériode	Période avec purine	Postpériode	Moyennes des Pré- et Postpériodes	Rejet supplémentaire
Rat n° 13. — *Guanine.* — Ingestion.					
Durée de la période (jours).	3	4	3		
Poids du sujet (g.)	220-217	217-208	208-195		
Vol. urin. quot. moyen (cm³).	25	33	25		
N total urinaire	58,8	60,7	40,2	49,5	11,2
N urée	25,2	23,7	16,9	21,0	2,7
N α-aminé total	4,1	3,4	3,4	3,75	—0,35
N ammoniacal	2,2	1,25	2,0	2,1	—0,85
N allantoïne	8,3	15,8	9,3	8,8	7,0
N (bases pur. + acide ur.).	1,45	1,95	1,15	1,30	0,65
N créatinine	3,2	3,2	3,0	3,1	0,1
N créatine	1,5	0,8	0,1	0,8	0
N administré, en totalité		42			
Rat n° 14. — *Guanine.* — Injection.					
Durée de la période (jours).	6	2			
Poids du sujet (g)	195-190	190-175			
Vol. urin. quot. moyen (cm³).	25	20			
N total urinaire	42,6	58,8			16,2
N urée	19,1	29,8			10,7
N α-aminé total	—	—			—
N ammoniacal	3,5	4,5			1,0
N allantoïne	5,8	11,6			5,8
N (bases pur. + acide ur.).	0,5	1,2			0,7
N créatinine	2,7	2,3			—0,4
N créatine	0,55	2,0			1,45
N administré, en totalité		22			
Rat n° 15. — *Hypoxanthine.* — Ingestion.					
Durée de la période (jours).	4	4	4		
Poids du sujet (g)	228-220	220-210	210-208		
Vol. urin. quot. moyen (cm³).	43	38	40		
N total urinaire	52,7	77,1	42,3	47,5	29,6
N urée	24,7	27,4	21,3	23,0	4,4
N α-aminé total	3,7	3,6	3,5	3,6	0
N ammoniacal	4,35	3,95	4,2	4,27	—0,32
N allantoïne	10,1	34,1	8,5	9,3	24,8
N (bases pur. + acide ur.).	0,72	1,50	0,70	0,71	0,79
N créatinine	2,8	2,5	2,4	2,7	—0,2
N créatine	0,7	1,0	1,0	0,8	0,2
N administré, en totalité					

TABLEAU III *(Suite).*

	Prépériode	Période avec purine	Postpériode	Moyennes des Pré- et Postpériodes	Rejet supplémentaire
Rat n° 16. — *Hypoxanthine.* — Ingestion.					
Durée de la période (jours).	4	4	4		
Poids du sujet (g).....	195-192	192-180	180-175		
Vol. urin. quot. moyen (cm³).	34	40	36		
N total urinaire	45,5	66,6	32,1	38,8	27,8
N urée	23,4	26,3	13,5	18,4	7,9
N α-aminé total	2,85	3,1	2,65	2,7	0,4
N ammoniacal	3,15	2,45	2,45	2,8	—0,35
N allantoïne	8,1	29,2	8,9	8,5	20,7
N (bases pur. + acide ur.).	0,57	1,02	0,57	0,57	0,45
N créatinine	2,6	2,6	2,25	2,42	0,18
N créatine	0,4	0,15	0,2	0,3	—0,15
N administré, en totalité....		—			
Rat n° 17. — *Xanthine.* — Ingestion.					
Durée de la période (jours).	4	4	4		
Poids du sujet (g).....	227-215	215-202	202-190		
Vol. urin. quot. moyen (cm³).	33	35	37		
N total urinaire	48,9	60,2	36,8	42,8	17,4
N urée	28,4	29,0	19,7	24,0	5,0
N α-aminé total	5,1	4,0	4,2	4,65	—0,65
N ammoniacal	3,65	3,0	2,75	3,2	—0,2
N allantoïne	7,6	20,3	7,5	7,55	12,75
N (bases pur. + acide ur.).	1,08	1,34	1,00	1,04	0,30
N créatinine	3,65	3,4	3,65	3,65	—0,25
N créatine	1,5	1,3	0,9	0,9	0,5
N administré, en totalité....		—			

TABLEAU IV.

Administration *d'acide urique* au rat. — Ingestion.

	Prépériode	Période à acide urique	Postpériode	Moyennes des Pré- et Postpériodes	Rejet supplémentaire
Rat n° 18.					
Durée de la période (jours).	4	6	4		
Poids du sujet (g).....	292–285	285–250	250–245		
Vol. urin. quot. moyen (cm^3).	41	40	40		
N total urinaire	62,0	97,0	42,9	52,4	44,6
N urée	34,1	50,0	14,7	24,4	25,6
N α-aminé total	3,3	2,7	2,9	3,1	—0,4
N ammoniacal	7,8	7,9	6,9	7,3	0,6
N allantoïne	10,3	22,9	7,6	8,9	16,0
N (bases pur. + acide ur.).	1,09	2,75	1,08	1,08	1,67
N créatinine	3,05	2,9	3,4	3,22	—0,32
N créatine	0,6	0,75	0,2	0,4	0,35
N administré, en totalité....		—			
Rat n° 19.					
Durée de la période (jours).	4	4	4		
Poids du sujet (g).....	180–175	175–165	165–160		
Vol. urin. quot. moyen (cm^3).	36	42	44		
N total urinaire	46,4	68,0	44,9	45,6	22,4
N urée	20,4	32,2	19,8	20,1	12,1
N α-aminé total	3,0	3,2	3,0	3,0	0,2
N ammoniacal	2,7	3,1	3,8	3,2	—0,1
N allantoïne	9,4	20,2	8,6	9,0	11,2
N (bases pur. + acide ur.).	0,60	0,60	0,58	0,59	0,01
N créatinine	2,1	2,0	2,1	2,1	—0,1
N créatine	0,65	0,2	0,07	0,36	—0,16
N administré, en totalité....		—			

TABLEAU V.

Administration d'*acide urique* au rat. — Injection.

	Prépériode	Période à acide urique	Postpériode	Moyennes des Pré- et Postpériodes	Rejet supplémentaire
Rat n° 20. — *Urate de sodium.*					
Durée de la période (jours).	4	4	4		
Poids du sujet (g).....	190-185	185-180	180-180		
Vol. urin. quot. moyen (cm³).	25	21	30		
N total urinaire	44,9	54,4	37,5	41,2	13,2
N urée	22,3	23,9	20,7	21,5	2,4
N α-aminé total	—	—	—	—	—
N ammoniacal	3,2	3,5	3,2	3,2	0,3
N allantoïne	6,9	15,6	6,1	6,5	9,1
N (bases pur. + acide ur.).	0,59	1,65	0,51	0,55	1,1
N créatinine	2,4	2,5	2,3	2,35	0,15
N créatine	0,9	2,1	0,4	0,65	1,45
N administré, en totalité....		48,4			
Rat n° 21. — *Urate de lithium.*					
Durée de la période (jours).	4	3	4		
Poids du sujet (g).....	250-230	230-230	230-220		
Vol. urin. quot. moyen (cm³).	33	22	40		
N total urinaire	63,4	73,8	36,9	50,1	23,7
N urée	36,9	37,4	11,0	24,0	13,4
N α-aminé total	—	—	—	—	—
N ammoniacal	4,5	5,2	8,0	7,1	—1,9
N allantoïne	9,2	20,5	9,4	9,3	11,2
N (bases pur. + acide ur.).	1,2	2,1	1,3	1,25	0,85
N créatinine	4,2	2,3	3,0	3,6	—1,3
N créatine	1,5	2,6	1,0	1,25	1,35
N administré, en totalité....		56			

TABLEAU VI.

Administration *d'allantoïne* au rat. — Ingestion et injection.

	Prépériode	Période à allantoïne	Postpériode	Moyennes des Pré- et Postpériodes	Rejet supplémentaire
Rat n° 22. — Ingestion.					
Durée de la période (jours).	4	4	4		
Poids du sujet (g).....	280-275	275-260	260-255		
Vol. urin. quot. moyen (cm³).	44	44	35		
N total urinaire	54,1	101,5	50,1	52,1	49,4
N urée	28,6	48,7	26,2	27,4	21,3
N α-aminé total	3,2	3,4	2,8	3,0	0,4
N ammoniacal	2,85	2,75	2,60	2,72	0,03
N allantoïne	10,7	37,4	10,2	10,4	27,0
N (bases pur. + acide ur.).	—	0,83	0,84	0,84	—0,01
N créatinine	3,3	3,3	3,2	3,25	+0,05
N créatine	0,4	1,15	0,5	0,45	0,7
N administré, en totalité....		—			
Rat n° 23. — Ingestion.					
Durée de la période (jours).	3	4	3		
Poids du sujet (g).....	235-222	222-205	205-195		
Vol. urin. quot. moyen (cm³).	—	—	—		
N total urinaire	60,5	80,4	44,1	52,3	28,1
N urée	36,3	37,9	22,8	29,5	8,4
N α-aminé total	2,7	2,1	3,8	3,25	—1,15
N ammoniacal	3,9	4,0	3,6	3,75	0,25
N allantoïne	6,2	26,4	5,2	5,7	20,7
N (bases pur. + acide ur.).	0,63	0,66	0,69	0,66	0
N créatinine	2,45	2,44	2,43	2,44	0
N créatine	1,0	1,05	1,0	1,0	0,05
N administré, en totalité....		—			
Rat n° 24. — Injection.					
Durée de la période (jours).	4	4	4		
Poids du sujet (g).....	260-255	255-240	240-230		
Vol. urin. quot. moyen (cm³).	39	35	42		
N total urinaire	53,1	81,5	46,1	49,6	31,9
N urée	26,9	31,8	22,0	24,4	7,4
N α-aminé total	—	—	—	—	—
N ammoniacal	4,6	3,85	3,2	3,9	—0,05
N allantoïne	7,45	31,3	8,2	7,8	23,5
N (bases pur. + acide ur.).	0,89	0,90	0,91	0,90	0
N créatinine	3,0	3,2	3,1	3,05	0,25
N créatine	1,25	2,05	1,2	1,22	0,83
N administré, en totalité....		120			

TABLEAU VI (*suite*).

	Prépériode	Période à allantoïne	Postpériode	Moyennes des Pré- et Postpériodes	Rejet supplémentaire
Rat n° 25. — Injection.					
Durée de la période (jours).	4	4	4		
Poids du sujet (g)	180-172	172-160	160-155		
Vol. urin. quot. moyen (cm^3).	28	30	31		
N total urinaire	44,6	51,9	37,9	41,2	10,7
N urée	21,6	26,2	17,3	20,0	6,2
N α-aminé total	2,55	2,65	2,85	2,70	—0,05
N ammoniacal	3,85	4,15	4,25	4,05	0,05
N allantoïne	8,6	15,1	6,4	7,5	7,6
N (bases pur. + acide ur.).	—	—	—	—	—
N créatinine	2,4	2,4	2,15	2,27	0,13
N créatine	0,3	0,25	0,25	0,27	—0,02
N administré, en totalité		44,4			
Rat n° 26. — Injection.					
Durée de la période (jours).	5	4	5		
Poids du sujet (g)	210-194	194-185	185-175		
Vol. urin. quot. moyen (cm^3).	25	32	40		
N total urinaire	34,2	48,1	20,0	27,1	21,0
N urée	9,2	10,2	3,1	6,15	4,05
N α-aminé total	—	—	—	—	—
N ammoniacal	2,1	2,35	2,45	2,27	0,08
N allantoïne	6,8	22,2	7,4	7,1	15,1
N (bases pur. + acide ur.).	0,93	0,75	0,88	0,90	—0,15
N créatinine	2,95	2,75	3,05	3,0	—0,25
N créatine	1,1	1,05	0,6	0,85	0,20
N administré, en totalité		88			

Rat n 27. — Injection.

	24 V	25 V	26 V	27 V	28 V	29 V		
Durée de la période (jours).								
Poids du sujet (g)	180	178	175	175	172	172		
Vol. urin. quot. moyen (cm^3).	42	48	45	36	40	40		
N total urinaire	36,2	39,6	60,1	61,0	35,9	32,5	36,0	24,5
N urée	16,2	17,2	22,7	33,0	17,5	16,7	16,9	10,9
N α-aminé total	—	—	—	—	—	—		
N ammoniacal	4,0	4,1	4,0	3,1	2,3	3,1	3,4	0,1
N allantoïne	7,5	7,5	24,7	17,2	7,7	7,1	7,4	13,4
N (bases pur. + acide ur.).	—	—	—	—	—	—	—	—
N créatinine	—	—	—	—	—	—	—	—
N créatine	—	—	—	—	—	—	—	—
N administré, en totalité			23,5	23,5				

TABLEAU VII.

Administration d'*acide allantoïque* (sel de K) au rat. — Injection.

Essais préliminaires :

Rat n° 28. Poids : 250 g. Injection unique de 28 mg. N allantoate K. Rejet en nature dans l'urine : 17,7 mg. N
— 29. — 260 — 28 N — — — 21,0 —
— 30. — 300 — 1,22 N — — — 0,06 —
— 31. — 215 — 1,22 N — — — 0,87 —

	Prépériode	Période à allantoate	Postpériode	Moyenne des Pré- et Postpériodes	Rejet supplémentaire	Prépériode	Période à allantoate	Postpériode	Moyenne des Pré- et Postpériodes	Rejet supplémentaire
	Rat n° 32.					Rat n° 33.				
Durée de la période (jours).	4	2	4			4	2	4		
Poids du sujet (g)	170–155	155–150	150–145			185–180	180–170	170–165		
Vol. urin. quot. moyen (cm³).	26	25	24			20	25	24		
N total urinaire	28,8	55,3	34,4	31,6	23,7	30,0	51,0	27,7	28,8	22,2
N urée	7,7	18,4	13,5	10,6	7,8	4,6	12,5	5,4	5,0	7,5
N α-aminé total	1,1	2,1	1,1	1,1	1,0	1,5	1,8	1,0	1,2	0,6
N ammoniacal	2,4	3,7	3,0	2,7	1,0	2,6	2,7	2,4	2,5	0,2
N allantoïne	6,65	7,7	6,65	6,65	1,05	6,4	7,0	5,6	6,0	1,0
N acide allantoïque	Traces	11,8	Traces	Traces	11,8	Traces	11,0	Traces	Traces	11,0
N créatinine	1,7	1,95	2,1	1,9	0,05	2,1	1,7	1,8	1,95	—0,25
N créatine	0,75	1,6	0,7	0,72	0,88	0,65	1,37	0,65	0,65	0,72
N administré, en totalité		48					48			

TABLEAU VIII.

Expérience du 23 février 1938. Lapin n° 1. Mâle 2,1 kg. Alimentation antérieure : quelconque.

Injection de liquide salin glucosé et, entre 13 h. et 15 h., d'*allantoïne*.
Régime d'injection : 100 cm³ par heure.

Heure	Chloralose injecté (cm³)	Volume urinaire (cm³)			N injecté	N total	N allantoïne	N urée	N NH_3
		Rein droit	Rein gauche	Total					
7 h. 40.....	13								
10 h. -11 h..		32	36	68		50,0	—	46,0	0
11 h. -12 h..		36	45	81		48,0	—	44,8	0,1
12 h. -13 h..		24	29	53		41,6	—	37,8	0,1
13 h. -14 h..		42	45	87		72,6	22,7	48,6	0,3
14 h. -15 h..		48	52	100	93	87,8	33,1	41,8	0,2
15 h. -16 h..	1	26	28	54		44,4	12,7	24,6	0,1
16 h. -17 h..		26	25	51		35,4	7,0	24,7	0,1
17 h. -18 h..	1	36	21	57		32,0	4,0	25,0	0,1
18 h. -19 h..		45	25	70		30,4	3,0	22,0	0
19 h. -20 h..	1	48	23	71		26,8	—	19,8	0
20 h. -21 h..		33	15	48		29,6	—	21,8	0

TABLEAU IX.

Expérience du 7 mars 1938. Lapin n° 2. Mâle 2 kg. Alimentation antérieure : betterave depuis cinq jours.

Injection de liquide salin glucosé, et, entre 15 h. 15 et 16 h. 15, d'*allantoïne*. Régime d'injection : 100 cm³ par heure.

Heure	Chloralose injecté	Température rectale	Volume urinaire	N injecté	N total	N allantoïne	N urée	N NH_3	N créatinine
7 h. 30.....	12	38,6							
9 h. 15-10 h. 15					21,8				1,24
10 h. 15-11 h. 15		37,1	70		23,2	1,03	19,4	0,2	1,00
11 h. 15-12 h. 15			72		19,6	1,05	15,2	0	0,92
12 h. 15-13 h. 15			85		20,8	1,37	15,6	0	0,98
13 h. 15-14 h. 15			87		20,0	1,21	14,8	0,1	1,42
14 h. 15-15 h. 15		36,8	100		23,1	1,36	17,8	0,15	1,22
15 h. 15-16 h. 15		36,8	88	64	36,4	8,80	24,2	0,2	1,32
16 h. 15-17 h. 15			87		40,4	18,6	18,4	0,2	1,26
17 h. 15-18 h. 15		36,6	99		34,4	14,8	16,6	0,15	1,05
18 h. 15-19 h. 15		36,6	100		30,0	10,8	15,6	0,2	0,96
19 h. 15-20 h. 15			84		22,8	3,3	13,4	0,2	0,96
20 h. 15-21 h. 15			86		18,6	1,00	12,5	0,1	0,98

Courbe d'excrétion de l'acide allantoïque observée à l'œil.

N allantoïne éliminé entre 15 h. 15 et 20 h. 15.....	56,3
à défalquer 1,17 × 6 = ...	7,0
N allantoïne éliminé du fait de l'injection.....	49,3
soit en p. 100 de N injecté.....	77

TABLEAU X.

Expérience du 27 mai 1938. Lapin n° 3. Mâle 2,1 kg. Alimentation antérieure : betterave depuis 48 heures.

Injection de liquide salin glucosé, et, entre 15 h. et 16 h. 30, d'*allantoïne*. Régime d'injection : 50 cm³ par heure.

Heure	Chloralose injecté cm³	Température rectale	Volume urinaire	N injecté	N total	N allantoïne	N acide allantoïque	N (NH_3 + urée)	N créatinine
7 h. 30.....	14								
10 h. 30-11 h. 30...		36,8	56		48,2	1,98	0,006	40,8	1,62
11 h. 30-12 h. 30...			102		49,2	2,20	0,006	43,4	1,57
12 h. 30-13 h. 30...			86		44,0	1,69	0,008	32,0	1,35
13 h. 30-14 h. 30...		36,3	73		43,0	2,15	0,003	36,2	1,44
14 h. 30-15 h.....			30		19,2	0,51	0,002	16,0	1,34
15 h. -15 h. 30...		36,3	21	104	28,5	6,79	0,0065	16,6	1,52
15 h. 30-16 h. 30...			29		70,5	35,9	0,015	30,6	1,52
16 h. 30-17 h. 30...		37,4	35		66,5	30,2	0,015	28,2	1,48
17 h. 30-18 h. 30...		37,1	37		45,5	11,8	0,011	27,0	1,44
18 h. 30-19 h. 30...		37,3	42		46,7	7,60	0,0095	30,0	1,52
19 h. 30-20 h. 30...			50		40,8	4,80	0,005	31,6	1,39
20 h. 30-21 h. 30...		37,3	50		34,8	5,90	0,004	25,0	1,25
21 h. 30-22 h. 30...		38,3	50		28,5	1,94	0,004	20,0	1,30

N allantoïne éliminé entre 15 h. et 21 h. 30....	103,0
à défalquer 1,9 × 6,5 =.....	12,3
N allantoïne éliminé du fait de l'Injection..	90,7
soit en p. 100 de N injecté.....	87 p. 100

TABLEAU XI.

Expérience du 1er juin 1938. Lapin n° 4. Mâle 2 kg. Alimentation antérieure : carotte blanche.

Injection de liquide salin, glucosé, et, entre 14 h. 30 et 15 h. 30 d'*allantoïne*. Régime d'injection : 50 cm³ par heure.

Heure	Chloralose injecté	Température rectale	Volume urinaire	N injecté	N total	N allantoïne	N acide allantoïque	N NH_3 + urée	N créatinine
7 h. 20.....	12								
11 h. -12 h.....		38,8	32		63,0	2,21	0,012	50,6	—
12 h. -13 h.....	1	38,7	46		54,5	2,11	0,006	46,8	1,52
13 h. -14 h.....		38,6	33		48,2	2,29	0,010	36,8	1,77
14 h. -14 h. 30...			13		20,0	0,85	0,004	15,4	0,78
14 h. 30-15 h. 30...	2	38,8	26	58	65,0	19,0	0,019	38,6	1,94
15 h. 30-16 h. 30...	3		44		72,5	20,4	0,022	41,8	1,81
16 h. 30-17 h. 30...	5	40,0	33		44,3	7,50	0,020	27,6	1,45
17 h. 30-18 h. 30...		41,3	10		37,5	4,40	0,0095	23,3	1,45
18 h. 30-19 h.30....	3	41,0	25		57,8	5,60	0,011	37,8	2,07
19 h. 30-20 h. 30...		40,1	35		42,5	2,53	0,012	32,2	1,79
20 h. 30-21 h. 30...		40,5	39		45,7	2,58	0,0075	33,0	1,67
21 h. 30-22 h. 30...		40,8	40		45,6	2,19	0,009	33,2	1,74

N allantoïne éliminé entre 14 h. 30 et 19 h. 30..	56,9	
à défalquer 2,32 × 5 =.....	11,6	
N allantoïne éliminé du fait de l'injection.....	45,3	
soit, en p. 100 de N injecté	78	p. 100

TABLEAU XII.

Expérience du 25 juillet 1938. Lapin n° 5. Mâle 1,9 kg. Alimentation antérieure : chou, puis carotte blanche.

Injection de liquide salin glucosé et, entre 15 h. et 16 h., d'*allantoïne*. Régime d'injection : 50 cm³ par heure.

Heure	Chloralose injecté	Volume urinaire	N injecté	N total	N allantoïne	N acide allantoïque	N (NH_3 + urée)	N créatinine
8 h. 15.....	15							
10 h. -11 h.....		48		47,0	2,45	0,008	40,6	1,39
11 h. -12 h.....		30		53,2	2,40	0,009	44,2	1,62
12 h. -13 h.....		68		63,0	3,12	0,007	51,6	1,87
13 h. -14 h.....		50		60,0	3,58	0,0085	48,8	1,72
14 h. -15 h.....		45	106	64,8	17,9	0,018	39,6	1,81
15 h. -16 h.....		47		92,0	36,0	0,046	43,0	2,05
16 h. -17 h.....		58		76,5	26,1	0,031	44,8	1,89
17 h. -18 h.....		63		57,0	11,5	0,017	42,8	1,79
18 h. -19 h.....		63		48,0	6,60	0,010	34,6	1,61
19 h. -20 h.....		75		56,0	5,52	0,0075	46,2	1,74
20 h. -21 h.....		38		40,3	3,12	0,0065	32,0	1,52
21 h. -22 h.....		55		44,2	2,21	0,009	34,2	1,56
22 h. -23 h.....		44		39,2	2,21	0,0075	31,8	1,55

N allantoïne éliminé entre 14 h. et 21 h..... 103,6
à défalquer 2,76 × 7 =..... 16,5
N allantoïne éliminé du fait de l'injection..... 87,1
soit, en p. 100 de N injecté..... 82 p. 100

TABLEAU XIII.

Expérience du 13 juin 1938. Lapin n° 6. Femelle, gravide : 2,4 kg. Alimentation antérieure : quelconque.

Injection de liquide salin glucosé et, entre 15 h. et 15 h. 30, d'*urate de sodium*. Régime d'injection : 100 cm³ par heure.

Heure	Chloralose injecté	Température rectale	Volume urinaire	N injecté	N total	N allantoïne + acide urique	N acide urique	N allantoïne	N acide allantoïque	N NH_3 + urée	N créatinine
7 h. 20	14										
11 h. -12 h.		36,2	90		45,4	2,82	0,27	2,55	0,007	38,2	1,43
12 h. -13 h.			80		44,5	3,10	0,15	2,95	0,007	34,2	1,45
13 h. -14 h.			108		52,4	4,11	0,31	3,80	0,010	39,7	2,24
14 h. -15 h.			98		47,1	4,05	0,35	3,70	0,008	37,8	1,74
15 h. -16 h.			100	38	62,0	15,2	5,90	9,30	0,007	38,6	1,47
16 h. -17 h.			36		45,5	13,6	2,40	11,2	0,010	28,5	1,31
17 h. -18 h.			30		44,5	10,0	3,00	7,0	0,012	29,0	1,56
18 h. -19 h.			44		44,5	6,4	1,60	4,80	0,010	31,4	1,39
19 h. -20 h.			48		43,4	6,05	1,95	4,10	0,010	31,4	1,49
20 h. -21 h.			45		42,4	4,85	1,55	3,30	0,010	31,4	1,35
21 h. -22 h.			41		38,0	3,40	0,45	2,95	0,005	28,5	1,30

N (acide urique + allantoïne) éliminé entre 15 h. et 21 h. 55,1
à défalquer 3,29 × 6 = ... 19,8
N (acide urique + allantoïne) éliminé du fait de l'injection 35,3
soit, en p. 100 de N injecté ..... 93 p. 100

TABLEAU XIV.

Expérience du 30 juin 1939. Lapin n° 7. Mâle : 2,6 kg. Alimentation antérieure : betteraves depuis deux jours.

Injection de liquide salin glucosé, et, entre 13 h. et 14 h. 30 d'*urate de sodium*. Régime d'injection : 50 cm³ par heure.

Heure	Chloralose injecté	Température rectale	Volume urinaire	N injecté	N total	N allantoïne + acide urique	N acide urique	N allantoïne	N acide allantoïque	N NH_3 + urée	N créatinine
8 h.	16										
10 h.-11 h.		38,7	91		70,0	3,97	0,28	3,69	0,005	59,6	2,45
11 h.-12 h.			62		68,5	3,07	0,43	2,64	0,005	58,6	2,35
12 h.-13 h.			62		60,0	2,98	0,34	2,64	0,005	53,0	2,35
13 h.-14 h.			64	55,2	64,0	8,03	4,07	3,96	0,007	53,6	2,29
14 h.-15 h.	5		58		74,2	19,04	6,34	12,7	0,020	44,4	2,45
15 h.-16 h.			36		60,0	14,51	4,20	10,3	0,018	42,0	2,40
16 h.-17 h.	10		58		60,8	8,68	2,00	6,48	0,018	46,8	2,03
17 h.-18 h.			42		46,8	4,43	0,95	3,48	0,016	38,0	2,23
18 h.-19 h.			22		43,0	2,96	0,58	2,38	0,010	35,6	2,17
19 h.-20 h.			26		37,5	2,38	0,46	1,92	0,006	30,0	2,23
20 h.-21 h.			26		36,0	2,19	0,30	1,89	0,006	30,0	2,00
21 h.-22 h.			24		36,5	2,05	0,20	1,85	0,005	30,4	2,06

N (acide urique + allantoïne) éliminé entre 13 h. et 20 h.	60,0	
à défalquer 2,5 × 7 =	17,5	
N (acide urique + allantoïne (éliminé du fait de l'injection	42,5	
soit, en p. 100 de N injecté	77	p. 100

TABLEAU XV.

Expérience du 11 juillet 1938. Lapin n° 8. Mâle : 1,9 kg. Alimentation antérieure : betterave et fécule de pomme de terre.

Injection de liquide salin glucosé, et, entre 13 h. 30 et 15 h. 30, d'*urate de sodium*. Régime d'injection : 50 cm³ par heure.

Heure	Chloralose injecté	Volume urinaire	N injecté	N total	N allantoïne + acide urique	N acide urique	N allantoïne	N acide allantoïque	N NH_3 + urée	N créatinine
8 h.....	12									
10 h. 30-11 h. 30...		47		43,5	2,47	0,42	2,05	0,012	37,0	1,49
11 h. 30-12 h. 30...	4	46		44,0	2,93	0,78	2,15	0,008	39,2	1,48
12 h. 30-13 h. 30...		64		46,2	2,39	0,31	2,08	0,005	39,6	1,48
13 h. 30-14 h. 30...		58	58,5	62,3	12,6	6,1	6,49	0,009	45,4	1,61
14 h. 30-15 h. 30...		55		72,1	20,6	7,4	13,2	0,028	43,6	1,69
15 h. 30-16 h. 30...		33		55,0	13,2	2,4	10,8	0,027	36,2	1,48
16 h. 30-17 h. 30...		52		54,5	7,40	0,75	6,65	0,025	42,2	1,61
17 h. 30-18 h. 30...	4	68		48,2	4,43	0,55	3,88	0,020	38,0	1,52
18 h. 30-19 h. 30...		58		45,6	5,82	2,58	3,24	0,019	36,2	1,52
19 h. 30-20 h. 30...		48		44,2	3,53	0,93	2,60	0,018	33,0	1,43
20 h. 30-21 h. 30...		57		44,2	2,02	0,32	1,70	0,013	33,2	1,52
21 h. 30-22 h. 30...		62		45,0	2,42	0,27	2,15	0,006	34,2	1,50

N (acide urique + allantoïne) éliminé entre 13 h. 30 et 20 h. 30.....	67,6	
à défalquer 2,43 × 7 =.....	17,1	
N (acide urique + allantoïne) éliminé du fait de l'injection	50,5	
soit, en p. 100 de N injecté	86,5	p. 100

TABLEAU XVI.

Expérience du 19 juillet 1938. Lapin n° 9. Mâle : 2,2 kg. Alimentation antérieure : betterave.

Injection de liquide salin glucosé, et, entre 13 h. 30 et 15 h. 30, de *nucléinate de sodium* (levure). Régime d'injection : 50 cm³ par heure.

Heure	Chloralose injecté	Volume urinaire	N injecté	N total	N allantoïne + acide urique	N acide urique	N allantoïne	N acide allantoïque	N NH_3 + urée	N créatinine
8 h.....	14									
10 h.-11 h.....		31		45,7	5,13	0,43	4,70	0,006	36,0	1,58
11 h.-12 h.....		38		54,8	4,68	0,58	4,10	0,002	43,6	1,76
12 h.-13 h.....		38		58,7	4,45	0,77	3,68	0,003	48,0	1,96
13 h.-14 h.....	3	56		54,3	3,88	0,61	3,27	0,002	45,2	1,74
14 h.-15 h.....		6	70	5,5	0,55	0,03	0,52	0,000	3,8	0,32
15 h.-16 h.....		5		12,0	2,56	0,45	2,11	0,002	3,8	1,00
16 h.-17 h.....	6	157		112,5	17,4	0,30	17,1	0,007	70,4	3,12
17 h.-18 h.....		73		79,2	8,07	0,66	7,41	0,008	64,2	1,74
18 h.-19 h.....		92		79,5	7,35	0,50	6,85	0,006	65,0	1,82
19 h.-20 h.....		34		57,0	4,18	0,54	3,64	0,004	47,8	1,56
20 h.-21 h.....		64		67,2	2,90	0,62	2,28	0,005	57,2	1,65
21 h.-22 h.....		41		61,3	3,87	0,13	3,74	0,004	57,0	1,74
22 h.-23 h.....		52		65,0	3,68	0,31	3,37	0,002	56,4	1,82

TABLEAU XVII.

Expérience du 17 juin 1938. Lapin n° 10. Mâle : 1,3 kg. Alimentation antérieure ; navets depuis deux jours.

Injection de liquide salin glucosé, et, entre 15 h. et 16 h. 30 d'*allantoate K*. Régime d'injection : 50 cm³ par heure.

heure	Chloralose injecté	Température rectale	Volume urinaire	N injecté	N total	N allantoïne	N acide allantoïque	N créatinine
7 h. 40.....	8							
12 h. -13 h.....		36,2	89		21,7	1,28	0,009	0,70
13 h. -14 h.....			60		18,1	1,17	—	0,75
14 h. -15 h.....			37		16,1	0,65	0,004	0,73
15 h. -16 h.....			66	28,5	30,9	1,77	2,50	0,67
16 h. -17 h.....	4		59		29,6	1,25	7,85	0,64
17 h. -18 h.....			59		29,8	1,23	5,00	0,64
18 h. -19 h.....			47		24,3	1,25	3,98	0,58
19 h. -20 h.....			41		21,1	1,27	1,50	0,54
20 h. -21 h.....			31		19,1	0,91	0,80	0,57
21 h. -22 h.....			36		19,6	1,35	0,57	0,58
22 h. -23 h.....			36		16,4	0,92	0,32	0,44
23 h. -24 h.....			35		18,6	0,86	0,15	0,54

N acide allantoïque éliminé entre 15 h. et 24 h.	22,67	
à défalquer, environ	0,67	
N acide allantoïque éliminé du fait de l'injection.	22	
soit, en p. 100 de N injecté.....	77	p. 100

TABLEAU XVIII.

Expérience du 27 juin 1938. Lapin n° 11. Femelle : 3,3 kg. Alimentation antérieure : betteraves depuis 48 heures.

Injection de liquide salin glucosé, et, entre 13 h. 30 et 15 h. d'*allantoate K*. Régime d'injection : 50 cm³ par heure.

Heure	Chloralose injecté	Température rectale	Volume urinaire	N injecté	N total	N allantoïne	N acide allantoïque	N acide allantoïque a-b	N urée + acide allantoïque a (1)	N urée b (2)	N créatinine
7 h. 45	20	39,1									
9 h. 30-10 h. 30			20		73,7	5,95	0,012	—	61,3	61,8	2,04
10 h. 30-11 h. 30			18		66,2	4,04	0,012	—	54,9	55,0	1,74
11 h. 30-12 h. 30			28		85,0	2,47	0,012	—	75,3	74,8	1,96
12 h. 30-13 h. 30			82		82,8	3,80	0,010	—	72,3	72,2	1,81
13 h. 30-14 h. 30			100	26,2	92,0	2,95	4,05	4,2	82,2	78,0	1,94
14 h. 30-15 h. 30			68		92,7	2,76	9,71	9,9	80,5	70,6	1,89
15 h. 30-16 h. 30			43		72,8	2,08	4,77	5,0	65,8	60,8	1,81
16 h. 30-17 h. 30		38	37		67,7	2,71	2,04	2,4	57,6	55,2	2,04
17 h. 30-18 h. 30			39		65,8	2,49	0,27	0,1	56,3	56,2	1,89
18 h. 30-19 h. 30	5		54		66,2	2,32	0,15	—	57,4	57,6	1,89
19 h. 30-20 h. 30			30		65,8	1,94	0,10	—	56,8	56,4	1,74
20 h. 30-21 h. 30			48		68,5	2,32	0,06	—	58,6	58,4	1,81
21 h. 30-22 h. 30		38,7	43		67,5	1,94	0,04	—	56,6	56,8	1,74

N acide allantoïque éliminé entre 13 h. 30 et 20 h. 30 21,09 mg.
à défalquer ..... 0,09 mg.
N acide allantoïque éliminé du fait de l'injection.. 21,1 mg.
soit, en p. 100 de N injecté ..... 80 p. 100

(1) dosé gravimétriquement après hydrolyse chlorhydrique de l'acide allantoïque.
(2) dosé après action de l'uréase.

TABLEAU XIX.

Expérience du 6 juillet 1938. Lapin n° 12. Mâle : 2,1 kg. Alimentation antérieure : pommes de terre depuis 48 heures.

Injection de liquide salin glucosé, et, entre 13 h. 30 et 15 h. d'*allantoate K*. Régime d'injection : 50 cm³ par heure.

Heure	Chloralose injecté	Volume urinaire	N injecté	N total	N allantoïne	N acide allantoïque	N NH_3 + urée	N créatinine
7 h. 40.....	18							
9 h. 30-10 h. 30.....		32		41,0	4,15	0,016	30,0	1,69
10 h. 30-11 h. 30.....		37		40,5	3,07	0,011	29,0	1,48
11 h. 30-12 h. 30.....		70		45,0	2,48	0,008	31,6	1,63
12 h. 30-13 h. 30.....		46		41,6	2,44	0,008	30,3	1,43
13 h. 30-14 h. 30.....		84	32,8	48,6	2,18	3,80	34,8	1,47
14 h. 30-15 h. 30.....	6	83		51,2	2,90	7,39	31,6	1,41
15 h. 30-16 h. 30.....		50		35,0	0,90	5,50	20,9	1,02
16 h. 30-17 h. 30.....	3	65		48,0	3,98	5,47	27,4	1,55
17 h. 30-18 h. 30.....		50		37,0	2,96	1,96	24,8	1,30
18 h. 30-19 h. 30.....	4	39		36,2	2,59	0,89	24,8	1,37
19 h. 30-20 h. 30.....		53		30,2	1,50	0,44	22,4	1,15
20 h. 30-21 h. 30.....		51		31,5	2,30	0,19	21,8	1,75
21 h. 30-22 h. 30.....		65		31,5	2,42	0,14	21,6	1,78
22 h. 30-23 h. 30.....		53		32,0	1,88	0,095	22,0	1,17

N acide allantoïque éliminé entre 13 h. 30 et 23 h. 30	25,87	
à défalquer	0,1	
N acide allantoïque éliminé du fait de l'injection.	25,87	
soit, en p. 100 N de injecté.....	78,5	p. 100

TABLEAU XX.

Récupération de l'azote purique nucléaire, dans l'excrétion purique, après administration de substances nucléiniques et puriques au rat et au lapin.

Substance administrée	Sujet	N purique introduit dans l'organisme	Extra-N total	Extra-N des divers déchets azotés	N purique nucléaire catabolisé (1)	Extra-N purique total	Coefficient de récupération purique	$\frac{\text{Extra-N allantoïne}}{\text{Extra-N purique}} 100$
Ingestion								
Nucléinate (levure) de Na	R 1	—	40,2	39,6	21,4	17,6	82	93
	2	—	53,0	52,3	28,3	23,6	83	89
	3	22,4	23,8	23,3	11,9	10,0	84	94
Acide adénosinetriphosphorique	7	13,5	13,7	15,4	10,8	7,4	68	97
Guanosine	8	11,4	11,6	10,2	9,3	6,3	69	97
	9	13,4	14,4	15,4	10,7	7,2	67	95
Guanine, HCl	13	10,5	11,2	9,3	8,4	7,6	91	92
Hypoxanthine	15	—	29,6	29,7	29,6	25,6	87	97
	16	—	27,8	29,1	27,8	21,2	77	98
Xanthine	17	—	17,4	17,4	17,4	13,0	75	98
Acide urique (sel Na ou Li)	18	—	44,6	43,5	44,6	17,7	40	90
	19	—	22,4	23,1	22,4	11,2	50	100
Injection								
Nucléinate (levure) de Na	R 4	24,0	26,6	27,3	12,7	10,0	78	90
	5	40,0	54,6	51,2	21,3	14,7	69	86
	6	19,6	42,0	40,4	10,4	9,4	90	90
Guanosine	10	13,6	23,2	20,4	10,8	7,0	65	—
	11	5,3	10,1	8,0	4,2	2,6	60	86
	12	12,1	10,3	11,7	9,7	6,7	70	97
Guanine, HCl	14	11,0	16,2	19,2	8,8	6,5	74	89
Acide urique (sel de Na ou Li)	20	12,1	13,2	14,5	12,1	10,2	58	89
	21	18,7	23,7	23,6	18,7	12,0	65	93
	L 6	38			38	35,3	93	61
	7	55,2			55,2	42,5	77	63
	8	58,5			67,6	50,5	86,5	70

(1) N purique nucléaire catabolisé est égal à N purique nucléaire introduit ou, à défaut, calculé à partir de l'extra-N total trouvé.

§ 3. — Discussion des résultats.

I. — Catabolites du noyau purique.

1° *L'excrétion purique.*

Considérons ce qui se passe quand des noyaux puriques sont administrés au rat par la voie digestive ; et reportons-nous au tableau XX, dressé essentiellement pour que ressortent deux constatations.

Tout d'abord, la somme des différentes formes d'azote venues en excès dans l'urine est, aux erreurs expérimentales près, partout égale à l'extra- N. C'est donc que, *dans nos expériences,* le catabolisme supplémentaire dû à l'ingestion de noyaux puriques s'expliquait entièrement par les formes d'azote recherchées et telles qu'elles ont été recherchées, sans qu'il soit besoin de faire appel à des composés puriques nouveaux ou, en tout cas, à des corps que ne contiendrait pas l'excrétion purique telle que nous l'avons déterminée.

Ensuite, chaque fois qu'il est connu, l'azote ingéré égale à très peu près l'azote rejeté en surplus de la valeur moyenne de base : l'absorption de l'azote ingéré s'est donc accomplie avec plénitude.

Ces remarques étant faites, nous évaluerons la récupération purique par le calcul du rapport

$$\text{Coefficient de récupération purique} = \frac{\text{extra-N de l'excrétion purique}}{\text{N purique nucléaire introd.}}$$

ou par le calcul du rapport

$$\text{Coefficient de récupération purique} = \frac{\text{extra-N de l'excrétion purique}}{\text{extra-N total urinaire}}$$

Si l'on porte spécialement l'attention sur les expériences qui satisfont à la double égalité de N ingéré avec l'extra-N et avec l'N de la somme des différents déchets, on ne peut manquer d'être frappé par l'homogénéité des valeurs du coefficient de récupération purique, trouvées après l'ingestion du nucléinate de soude (82, 83, 84 p. 100 chez les rats 1, 2 et 3), par l'identité de la distribution des déchets à l'intérieur de l'excrétion purique, dont 90 à 94 p. 100 sont fournies par l'allantoïne. Ces faits ne peuvent guère s'expliquer autrement que par une absorption opérée tout entière dans l'intestin grêle, rapidement et sans dénaturation capricieuse du noyau purique, ainsi que l'ont affi-

mé Franck et Schittenhelm [28], Schittenhelm et Harpuder [66].

Il en est exactement de même avec la guanosine, qui cède 65 à 68 p. 100 de son azote nucléaire à l'excrétion purique, et cela, principalement en allantoïne. Ce nucléoside, tôt absorbé, passerait donc sans décomposition notable dans l'intimité de l'organisme.

Calculé pour les mêmes corps, mais pour les expériences d'injection, le coefficient de récupération purique prend des valeurs non dénuées d'intérêt, car elles concordent avec les précédentes de manière assez précise, bien que restant toujours un peu au-dessous. On peut voir là une indication du rôle tenu dans nos expériences par des voies d'évacuation telles que la bile et l'intestin.

***

L'association des différentes remarques faites au sujet de l'administration du noyau purique sous la forme de substances plus ou moins complexes permet encore quelques réflexions. On connaît bien les échelons que peut descendre l'azote de l'acide nucléinique au cours de sa dégradation vers l'allantoïne ; on est moins sûrement renseigné sur la ou les combinaisons préférées de l'organisme. Que peut-on relever, à cet égard, dans nos résultats ?

La dégradation du nucléinate jusqu'au stade d'oxydation avancé que représente l'allantoïne est chose promptement menée : rien ne se remarque plus dans l'urine du rat 24 heures après l'ingestion ; une injection faite au lapin (tableau XIX) corrobore l'observation en montrant que l'excrétion d'allantoïne a retrouvé sa valeur normale cinq heures après l'injection, que le catabolisme des noyaux puriques introduits est alors terminé.

Or, tout se passe comme si l'adénosine était plus facilement rompue que désaminée, comme si l'adénine était extrêmement résistante : car nucléotide et nucléoside présentent les mêmes caractères de toxicité exceptionnelle, s'avèrent également incapables d'élever l'excrétion d'allantoïne, et si l'organisme du rat, particulièrement pauvre en adénase, parvient à oxyder l'adénine en la 6 amino-2-8 oxypurine (Nicolaïer [51] il ne s'agit là pour lui que d'une opération de médiocre amplitude. Il est juste, dès lors, d'écarter l'adénosine et l'adénine d'une voie de métabolisme largement empruntée par le nucléinate.

Quant au nucléotide à adénine, il conduit à des résultats entièrement différents selon qu'il est injecté ou administré orale-

ment. L'injection ne fait qu'augmenter démesurément l'azote total et l'urée ; après l'ingestion, 68 p. 100 de l'azote nucléaire ont été éliminés dans l'excrétion purique. C'est beaucoup pour incriminer uniquement l'action des sucs digestifs ; ne doit-on pas plutôt supposer que le nucléotide s'est résorbé de façon anormale quand il était pratiquement immobilisé par son insolubilité au lieu de l'injection mais qu'il a été dégradé selon la lignée purique quand, ayant traversé l'intestin comme il le ferait au terme du travail digestif subi par un acide nucléinique, il est entré dans la veine porte et a passé dans le foie ? Il conviendrait alors de lui faire rejoindre le nucléotide oxypurique correspondant, par une désamination venant immédiatement après la scission de l'acide nucléinique. On se rappellera qu'Amberg et Jones [6] ont vu que le foie de chien ne sait pas désaminer l'adénine, n'en libère pas mais libère de l'hypoxanthine à partir de l'acide nucléinique et qu'ils admettent la scission du nucléoside par une inosinehydrolase.

Ingérée ou injectée, la guanine passe en abondance dans l'excrétion purique, respectivement pour 91 et 74 p. 100 de l'azote de son noyau. Ce qui est remarquable, c'est l'importance de l'élimination des corps puriques, plus élevée pour cette purine que pour tout autre corps que nous avons réussi à étudier. Nous regrettons de n'avoir pas distingué entre amino- et oxypurines urinaires ; mais, forte de l'extrême faiblesse des corps puriques excrétés après l'ingestion de xanthine, nous pensons que beaucoup de guanine passait en nature, qu'en conséquence, la guanine opposerait une certaine résistance à la désamination. La guanosine, au contraire, n'augmente qu'à peine le bloc formé par les bases et l'acide urique ; nous admettrons donc qu'elle subit un sort différent de l'adénosine et qu'elle est oxydée dans sa molécule intacte. Ce raisonnement vaut évidemment ce que vaut la conclusion précédemment tirée d'une absorption de la guanosine antérieure à toute transformation.

En fin d'analyse, nos expériences se sont déroulées en harmonie avec la croyance reçue : elles parlent en faveur d'une oxydation précoce dans le métabolisme nucléinique, portant au moins sur les nucléosides, sinon sur les nucléotides.

2° *L'excrétion créatinique.*

Le tableau XXI présente les variations d'ensemble apportées par les substances étudiées dans le catabolisme créatinique du rat.

TABLEAU XXI.

Catabolisme nucléinique et purique et excrétion des corps créatiniques chez le rat.

Substance administrée	Rat n°	N créatinine		N créatine		N créatinique total	
		Moyenne Pré- et Post-périodes	Extra-N	Moyenne Pré- et Post-périodes	Extra-N	Moyenne Pré- et Post-périodes	Extra-N
Ingestion							
Nucléinate (levure de sodium	1	2,57	+0,23	1,02	—0,27	3,59	—0,04
	2	2,8	+0,1	1,1	—0,2	3,9	—0,1
	3	2,17	+0,48	0,65	—0,55	2,82	—0,07
Acide adénosine-triphosphorique	7	3,15	+0,05	0,78	0,17	3,93	+0,22
Guanosine	8	3,1	+0,2	0,5	—0,2	3,6	0
	9	3,42	+0,33	0,67	0,30	4,09	+0,63
Guanine	13	3,1	+0,1	0,8	0	3,9	+0,1
Hypoxanthine	15	2,7	—0,2	0,8	+0,2	3,5	0
	16	2,42	+0,18	0,3	—0,15	2,72	+0,03
Xanthine	17	3,65	—0,25	0,8	+0,5	4,45	+0,25
Acide urique (ou urate Na ou Li)	18	3,22	—0,32	0,4	+0,35	3,62	+0,03
	19	2,1	—0,1	0,36	—0,16	2,46	—0,26
Allantoïne	22	3,25	+0,05	0,45	+0,7	3,70	+0,75
	23	2,44	0	1,0	+0,05	3,44	+0,05
Injection							
Nucléinate (levure) de sodium	4	2,35	—0,6	1,8	1,6	4,15	+1,0
	5	2,85	—0,95	1,35	—0,35	4,2	—1,3
	6	2,52	—0,52	0,75	2,15	3,27	+1,63
Guanosine	10	3,05	—0,9	0,9	1,7	3,95	+0,8
	11	2,27	—0,12	0	0,62	2,27	+0,5
	12					3,52	+0,30
Guanine	14	2,7	—0,4	0,55	2,0	3,25	—0,2
Acide urique (ou urate Na ou Li)	20	2,35	+0,15	0,65	+1,45	3,00	+1,60
	21	3,6	—1,3	1,25	+1,35	4,85	—0,05
Allantoïne	24	3,05	+0,25	1,22	+0,83	4,27	+1,08
	25	2,27	+0,13	0,27	—0,02	2,54	+0,11
	26	3,0	—0,25	0,85	+0,20	3,85	—0,05
Acide allantoïque (sel de K)	32	1,9	+0,05	0,72	+0,88	2,62	+0,93
	33	1,95	+0,65	—0,25	+0,72	1,70	+1,37

Quelle que soit la substance administrée, quelle que soit la voie de pénétration choisie, les variations de la créatinine ne sont, en général, ni appréciables, ni systématiques. On relève toutefois dans quelques cas, quand l'injection a considérablement réduit le volume urinaire, une certaine baisse que les changement de la créatine viennent tantôt aggraver, tantôt largement compenser.

Quant à la créatine, elle semble demeurer indifférente à l'ingestion d'azote nucléinique ou purique, car les oscillations qu'elle présente ne sortent pas des limites normales. On est toutefois un peu surpris de la voir s'élever dans deux expériences faites avec l'allantoïne (rat 22, ingestion ; rat 25, injection). Elle s'élève aussi quelque peu sous l'influence de l'acide allantoïque ; on peut voir là un effet de toxicité qui, inapparent quand l'acide allantoïque est injecté dans le péritoine du rat, est indéniable quand on examine l'excrétion azotée d'un lapin qui reçoit l'allantoate dans le torrent circulatoire.

Mais, comme on s'y attendait, l'injection d'azote nucléinique ou purique accroît presque toujours l'excrétion de créatine ; c'est la conséquence banale de toute hausse du métabolisme azoté endogène.

En résumé, les conditions dans lesquelles sont faites nos expériences ne nous ont nullement conduite à des résultats favorables à l'idée qu'une part de l'azote créatinique urinaire pourrait tirer origine du noyau purique ou de ses métabolites.

3° *L'excrétion des déchets du type protidique.*

a) *Les acides aminés.* — On observe bien quelquefois une augmentation des acides aminés ; elle est toujours peu de chose en égard de l'azote administré. Elle peut être d'origine toxique quand elle est le fait de l'injection de nucléinate (rat 4), de guanosine (rat 11) ; elle est à expliquer quand elle suit l'ingestion d'acide nucléinique (rats 2 et 3).

b) *L'urée.* — La composition de l'extra-N est tout entière clairement connue ; ce qui, de l'azote purique métabolisé, ne se retrouve ni dans l'excrétion purique, ni dans l'excrétion créatinique, est à chercher dans l'urée. Et dans la mesure où nous avons admis que le nucléinate et la guanosine sont absorbés sans avoir été touchés, dans la même mesure nous devons admettre qu'ils ont donné de l'urée au cours du catabolisme de leurs

noyaux puriques. L'étude du sort de l'allantoïne va justifier ces déductions et permettre de les étendre aux autres substances étudiées.

II. — L'allantoïne est transformée en urée, peut-être par l'intermédiaire de l'acide allantoïque.

A. — *Sort de l'allantoïne.*

Il ne saurait faire aucun doute que l'allantoïne n'est pas un corps inerte du métabolisme nucléinique propre à l'organisme mammifère. En raison de son inocuité — traduite par l'identité de N injecté et de l'extra-N —, l'injection appelle tout l'intérêt au détriment de l'ingestion. Elles conduisent pourtant toutes deux au même résultat. Introduite chez le rat par voie buccale ou injection intrapéritonéale (tableau VI) ou chez le lapin par injection intraveineuse (tableaux IX à XII), l'allantoïne n'est jamais entièrement rejetée en nature, mais à des taux allant de 55 à 78 pour le rat, oscillant autour de 80 p. 100 pour le lapin. Le tableau XXII résume le catabolisme de l'allantoïne ; il est clair que l'extra-azote se partage, non entre les apports faits aux déchets urinaires des types purique, créatinique et protidique mais, plus simplement, entre les suppléments d'allantoïne et d'urée. L'allantoïne non recouvrée en nature a donc été convertie et rejetée en urée.

L'apparition d'une urée issue de l'allantoïne se lit aisément dans l'expérience faite sur le lapin n° 2, tableau IX, expérience au déroulement presque idéal, où les points représentatifs de l'élimination azotée et de l'excrétion uréique (fig. 1, courbe 2), se détachent tous, pendant la période d'influence, au-dessus d'une droite quasi horizontale. Elle se dégage avec moins de pureté de l'examen des courbes fournies par toutes les autres expériences (fig. 1, courbe 1 et fig. 2, courbes 3 et 4). Le 23 février, par exemple, une élévation brusque du volume urinaire vient malencontreusement coïncider avec le moment de l'injection d'allantoïne ; la possibilité d'un lessivage des tissus et d'une expulsion massive d'urée étrangère au catabolisme de l'allantoïne injectée restreint la portée de l'augmentation considérable qui s'observe dans l'excrétion uréique. De l'urée semble encore se faire aux dépens de l'allantoïne dans l'expérience du 25 juillet et cela d'autant mieux que les effets de l'injection se manifestent dans une période d'affaissement normal de l'excrétion azotée.

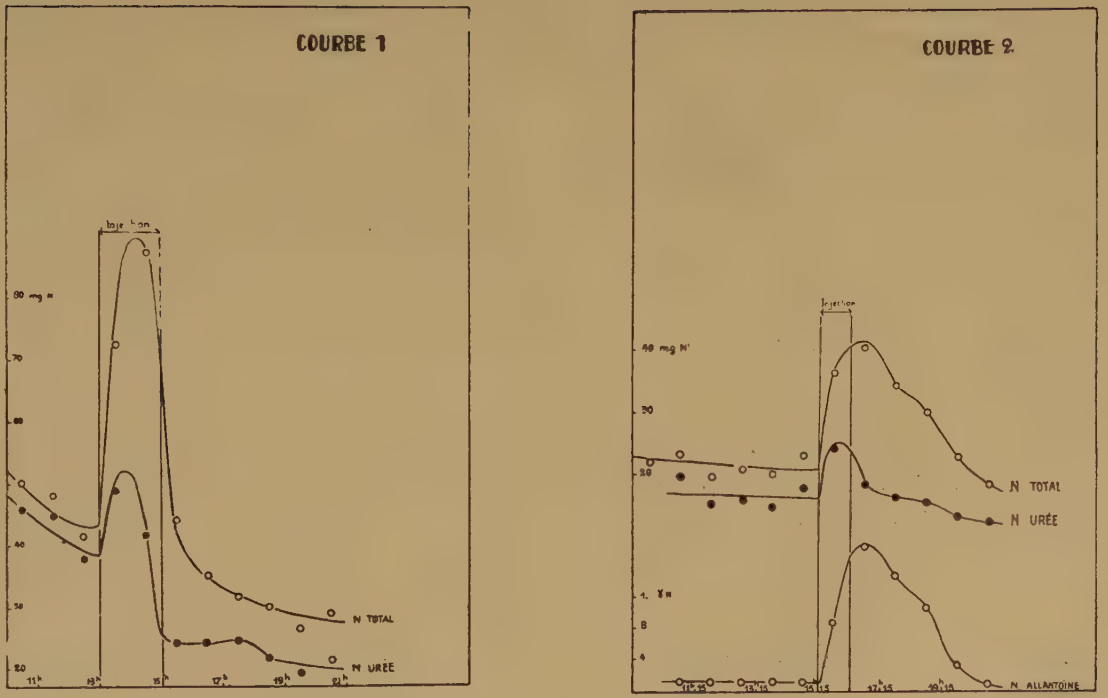


FIGURE 1. — Injection d'allantoïne.

COURBE 1. — Lapin n° 1 : 23 février 1938. COURBE 2. — Lapin n° 2 : 7 mars 1938.

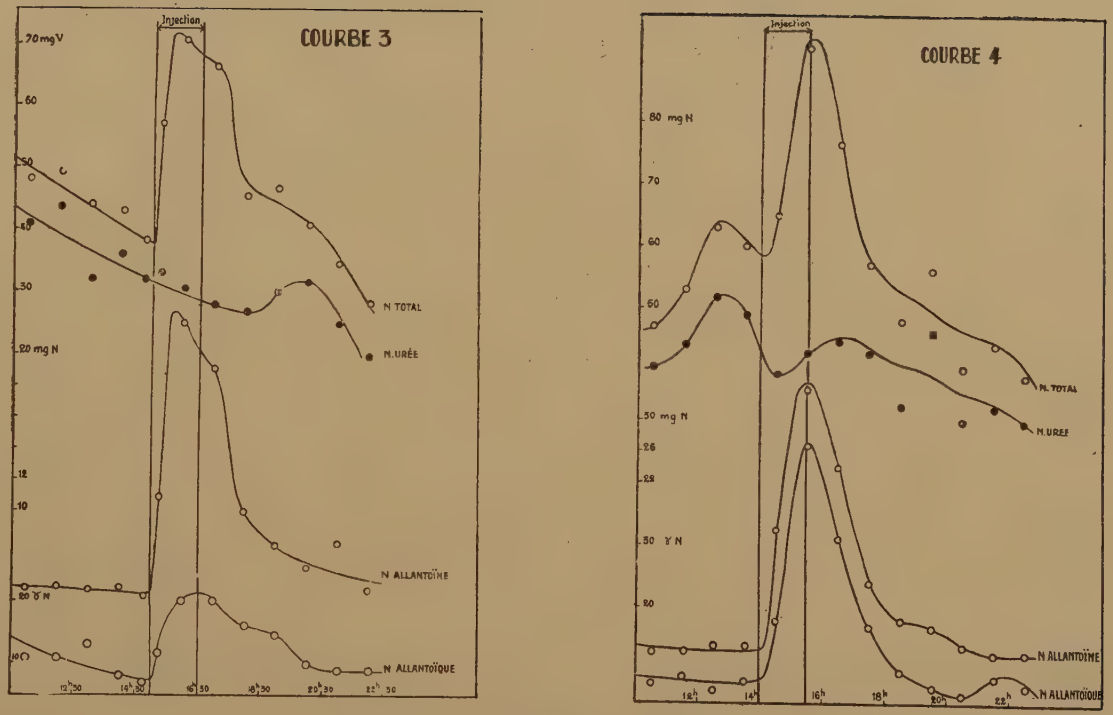


FIGURE 2. — Injection d'allantoïne.

COURBE 2. — Lapin n° 3 : 27 mai 1938. COURBE 4. — *Lapin* n° 5 : 25 juillet 1938.

TABLEAU XXII.

Catabolisme de l'allantoïne chez le rat et le lapin.

Mode d'administration	Rats						Lapins			
	Ingestion		Injection				Injection			
Sujet n°	22	23	24	25	26	27	2	3	4	5
N allantoïne administré	—	—	30	11,1	22,0	23,5	64.0	104	58	106
N total urinaire en excès	49,4	28,1	31,9	10,7	21,0	24,5				
N des divers déchets urinaire en excès...	49,5	28,2	31,9	13,9	19,0	—				
N (allantoïne + urée) en excès	48,3	29,1	30,9	13,8	19,1	24,3				
N allantoïne en excès.	27,0	20,7	23,5	7,6	15,1	13,4	49,3	90,7	45,3	87,1
soit, en p. 100 de N administré	55	74	78	66	70	57	77	87	78	82

Les courbes enregistrées les 30 juin et 11 juillet 1938 (fig. 3, courbes 5 et 6) sont assez intéressantes à interroger au même égard : l'urée se relève à la fin de la troisième heure écoulée depuis le début de l'injection, soit environ une heure après le rejet maximum d'allantoïne, venu lui-même après le rejet maximum d'acide urique, et ne semble donc devoir ce mouvement qu'à la transformation de l'allantoïne née de l'acide urique.

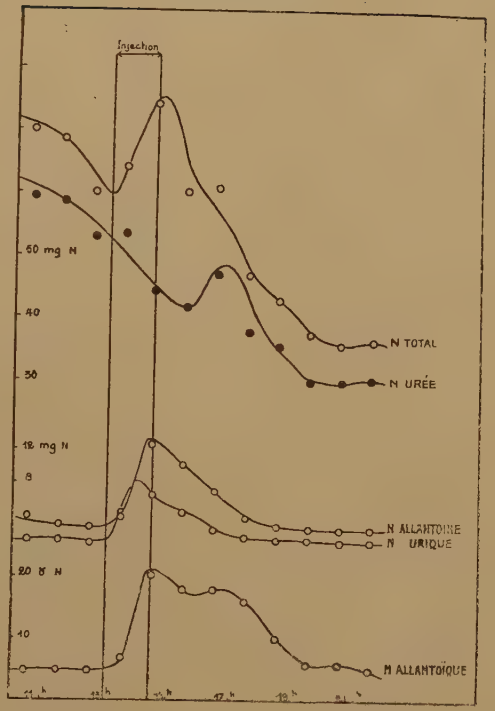
En bref, l'injection d'allantoïne faite tant au rat qu'au lapin montre l'attaque de l'allantoïne par l'organisme mammifère ; les expériences conduites sur le rat prouvent sans ambiguité la conversion en urée.

B. — *Sort et signification de l'acide allantoïque.*

Les expériences relatives à l'allantoate de potassium sont consignées dans le tableau VII pour le rat, dans les tableaux XVII à XIX pour le lapin.

1° On ne retrouve jamais dans l'urine tout l'acide allantoïque que l'on a injecté. Le tableau récapitulatif XXIII montre qu'il passe, chez le lapin, au taux très constant de 80 p. 100, chez le rat à des taux variables, allant de 49 à 75 p. 100 pour des

COURBE 5



COURBE 6

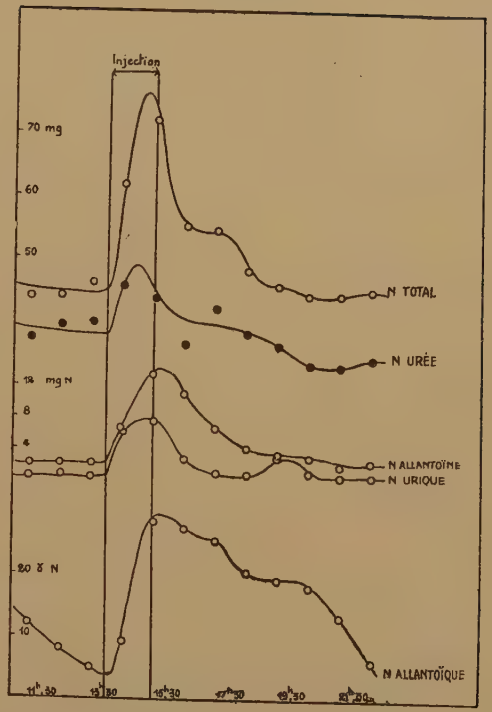


FIGURE 3. — Injection d'urate de sodium.

COURBE 5. — Lapin n° 7 : 30 juin 1938. COURBE 6. — Lapin n° 8 : 11 juillet 1938.

injections quotidiennes qui apportent 24 mg. N, de 5 à 71 p. 100 pour des injections de 1,22 mg. N.

2° L'urée rejetée en excès, l'acide allantoïque rejeté en nature se partagent sensiblement l'extra-azote : c'est ce qui ressort des résultats livrés par les rats. Nous dirons donc que l'azote allantoïque non retrouvé en nature dans l'urine eût du y être recherché sous forme d'urée.

TABLEAU XXIII.

Catabolisme de l'acide allantoïque (sel de K) chez le rat et le lapin. Injection.

	Rats						Lapins		
Sujet n°	28	29	30	31	32	33	10	11	12
N acide allantoïque administré	28	28	1,22	1,22	24	24	28,5	26,2	32,8
N total urinaire en excès...	—	—	—	—	23,7	22,2			
N des divers déchets urinaires en excès	—	—	—	—	23,9	21,3			
N (acide allantoïque + urée) en excès	—	—	—	—	19,6	18,5			
N acide allantoïque en excès.	17,7	21,0	0,06	0,87	11,8	11,0	22	21,1	25,9
soit en p. 100 de N administré	63	75	5	71	49	46	77	80	78,5

Certaines expériences nous ont d'ailleurs permis de faire une constatation fort intéressante. Deux animaux ont rejeté, en relation avec l'injection d'allantoate, une urine qui donnait, à froid et malgré une réaction neutre, une réaction glyoxylique nette.

Expérience faite le 8 juin : le protocole complet n'en a pas été conservé ; d'ailleurs, première en date parmi les expériences faites sur l'allantoate, elle n'avait pas été menée à bonne fin. On avait injecté 65 mg. N allantoïque, répartis sur une heure ; cette dose probablement trop élevée à diminué puis tari définitivement la sécrétion rénale.

de 15 à 16 h. } injection de 65 mg. N allantoate
rejet de 3,2 mg. N.

de 16 à 17 h. } rejet de 15,1 mg. N. Réaction glyoxylique positive équivalente à celle que donneraient 0,015 mg. N allantoïque.

Expérience du 17 juin (tableau XVII, lapin n° 10).

de 15 à 17 h. : injection de 28,5 mg. N allantoate.
de 15 à 16 h. : réaction glyoxylique positive (⟶ 0,014 mg. N allantoïque).
de 16 à 17 h. : réaction glyoxylique positive (⟶ 0,027 mg. N allantoïque).
de 17 à 18 h. : réaction glyoxylique positive (⟶ 0,044 mg. N allantoïque).
de 18 à 19 h. : réaction glyoxylique positive (⟶ 0,027 mg. N allantoïque).

Ainsi, grâce à ces deux expériences, où la surcharge de l'organisme en acide allantoïque a eu pour conséquence l'apparition d'acide glyoxylique dans l'urine, on fait un pas en avant dans le métabolisme intermédiaire de l'acide allantoïque : on a le deuxième témoin de la scission impliquée dans la formation d'urée.

3° Chaque fois que nous l'y avons recherché, nous avons trouvé dans le produit immédiat de la secrétion rénale un corps réagissant comme l'acide allantoïque : la réaction glyoxylique est négative à froid, parfaitement nette après chauffage de l'urine légèrement acidifiée par HCl. Or, toutes les précautions ont été prises pour éviter une décomposition spontanée de l'allantoïne : la secrétion rénale est entretenue, rapide, par l'injection continue ; l'urine est captée dans les uretères et recueillie dans des éprouvettes plongées dans un bain glacé. L'acide allantoïque que l'on décèle ainsi n'a pu qu'être cédé à l'urine par le flot sanguin rénal.

Il représente, quantitativement, peu de chose. Dans les conditions crées par l'injection continue, il est de l'ordre de 10 γ N par heure et pour un lapin de 2 kg. environ, alors que le rejet d'allantoïne dans le même temps, est à peu près de 2 mg. Il vaudrait donc 0,5 p. 100 de l'allantoïne.

4° Ces traces se trouvent augmentées, multipliées par 2, 3, 4 et plus, quand on injecte de l'allantoïne ou son précurseur immédiat, l'acide urique.

Les expériences les plus typiques sont :

— Pour l'allantoïne : celle du 25 juillet (tableau XII) où N allantoïque passe de 8-9 γ à 46 puis 31 γ, où les courbes représentatives de N allantoïnique et N allantoïque s'épousent exactement ;

— Pour l'acide urique : celle du 11 juillet (tableau XV) ou l'on voit l'acide allantoïque se hausser de 5 γ N à 28 γ N, se maintenir à cette valeur élevée plusieurs heures durant, puis retrouver ses valeurs initiales quand le rejet d'allantoïne retrouve un cours normal.

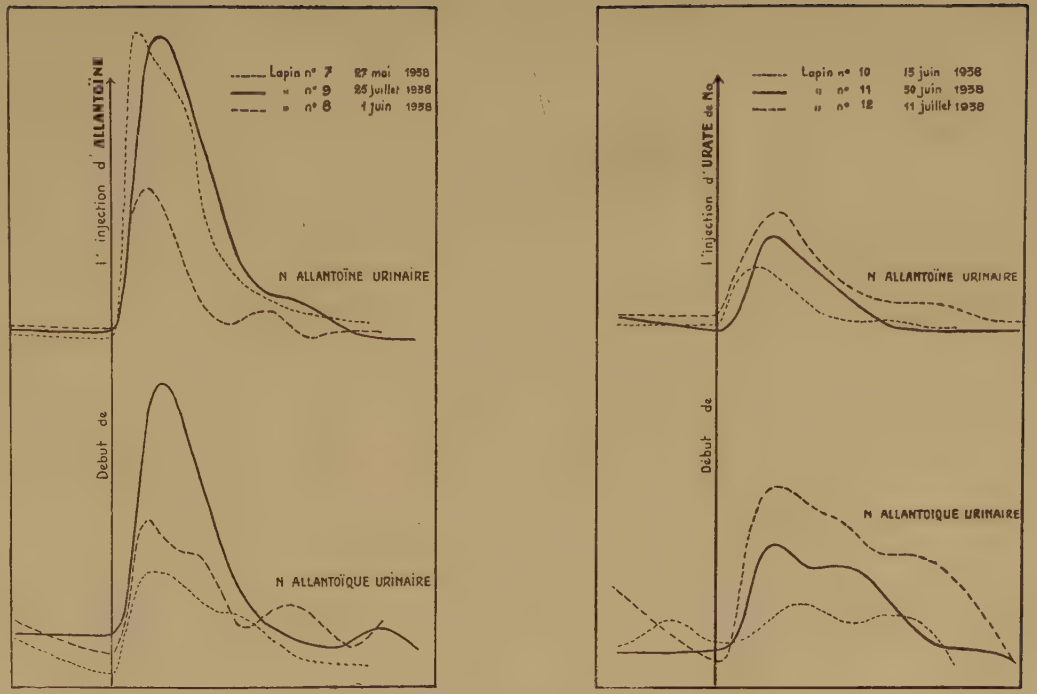


FIGURE 4. — Forme comparée des courbes d'excrétion de l'acide allantoïque fournies par l'injection d'allantoïne et par l'injection d'urate de Na.

On notera aussi que l'ascension de l'acide allantoïque urinaire est brusque, jaillissante, quand elle est due à l'injection d'allantoïne, tandis qu'elle se déclenche après un certain temps de latence, allant de une demi-heure à une heure, si elle résulte de l'injection d'acide urique. Une différence de forme s'ajoute à ce décalage : l'allantoïne donne des courbes en clocher, l'acide urique des courbes qui s'attardent en un plateau tant que de l'allantoïne prend naissance (figure 4).

Présence constante de traces d'acide allantoïque dans l'urine, relation de cause à effet entre la masse d'allantoïne en circulation dans le sang et l'acide allantoïque urinaire : voilà deux présomptions favorables à l'hypothèse d'une dégradation de l'allantoïne en acide allantoïque.

Destruction, et destruction en urée, de l'acide allantoïque par l'organisme mammifère, en même temps que constatation possible d'une libération d'acide allantoïque par l'animal surchargé d'allantoate : ce sont deux faits qui, joints aux précédents, confèrent à l'acide allantoïque les propriétés requises pour qu'il puisse être vu en lui un composé intermédiaire d'une transformation de l'allantoïne en urée. Tout se passe donc comme si les mammifères inférieurs possédaient une allantoïnase et une allantoïcase.

⁂

La reconnaissance aux mammifères inférieurs du pouvoir de dégrader la molécule purique jusqu'à l'urée, par l'intermédiaire de l'allantoïne et de l'acide allantoïque est le résultat essentiel de ce travail. Elle n'écarte en rien la possibilité d'autres voies dans le métabolisme des noyaux puriques allant au même but. Elle pose des problèmes qui feront l'objet d'autres recherches (soit de l'acide glyoxylique, reprise d'une étude du catabolisme purique chez l'homme etc...) ; elle entraîne certaines conséquences, nous en examinerons quelques-unes.

Signification du rejet purique, en égard au métabolisme purique. — Enrichie de composés d'origine protéique, appauvrie de l'azote purique uréifié, l'excrétion purique ne peut être une mesure de la grandeur du métabolisme nucléinique et purique ; de plus, aucune règle générale ne permet de discriminer entre les déchets puriques selon leur provenance. Mais il est un cas où les données sont simplifiées et plus claires à notre esprit : c'est celui de l'animal placé à son minimum de dépense azotée

endogène ; là, l'organisme dégrade, sans possibilité de remplacement final, la plus petite quantité de ses constituants puriques et protéiques nécessaire à son fonctionnement. Nous montrons ailleurs (section III) qu'il rejette alors dans les corps puriques et l'allantoïne urinaires, environ cinq fois autant d'azote qu'en contiennent les noyaux puriques dont il s'appauvrit. Nous écrivons :

Synthèse purique = N (allantoïne + corps puriques) urinaires — N purique perdu par l'organisme.

Or, ainsi évaluée, la synthèse purique est trop faible ; le premier terme de la différence n'est connu que par défaut. La grandeur du catabolisme nucléinique et purique minimum endogène est donc plus réduite encore que ne l'indique le calcul employé.

Signification du coefficient d'oxydation purique. — L'oxydation complète de la molécule nucléinique se fait en trois phases essentielles : à la fin de la première, la molécule simplifiée et déjà oxydée, a atteint le stade oxypurines-acide urique ; au cours de la seconde, elle perd son caractère vraiment purique et l'allantoïne apparaît ; dans la troisième, l'allantoïne est décomposée jusqu'à l'urée. Or, l'urine normale ne renferme que des bases libres, de l'acide urique, de l'allantoïne et peut-être des corps intermédiaires entre l'acide urique et l'allantoïne. Elle ne réfléchit donc rien de la facilité avec laquelle s'accomplit la première phase, et si elle renseigne sur la quantité d'azote purique qui n'a pu entrer dans la seconde, elle donne une image inexacte des altérations subies par les noyaux que l'uricase a attaqués. Aussi, le rapport

$$\frac{\text{N allantoïne urinaire}}{\text{N excrétion purique urinaire}} \times 100,$$

dont les deux termes sont trop faibles de la quantité d'allantoïne uréifiée, n'exprime-t-il pas le rapport qui existe entre l'azote parvenu à son stade d'oxydation ultime et l'azote purique métabolisé total. Il usurpe donc quelque peu sa désignation de coefficient d'oxydation purique. Nous prendrons un exemple pour expliquer notre pensée.

Soit un mammifère soumis à un régime fixe, recevant des quantités invariables d'azote protidique et purique. Supposons que le coefficient d'oxydation purique vienne à baisser. Est-ce à dire que cette baisse traduit automatiquement une diminution des facultés d'oxydation purique ? Non pas, et sa signification réside dans les variations de tous les éléments du rapport.

L'allantoïne a-t-elle diminué et l'excrétion purique est-elle restée constante grâce à l'accroissement des corps puriques, pris au sens habituel ou enfermant des termes de passage entre l'acide urique et l'allantoïne ? Il est raisonnable de penser que l'organisme a subi une réduction de son pouvoir d'oxyder les purines et que cette réduction s'est fait sentir dans l'accomplissement de la tâche de l'uricase.

Si l'excrétion purique a diminué de la quantité dont a diminué l'allantoïne, les corps puriques étant restés constants, on pourra songer à une inhibition des processus de synthèse purique, à une amplification de la transformation de l'allantoïne en urée, ou aux deux choses à la fois.

Le métabolisme nucléinique dans le monde vivant. — On trouve dans « *Physiologie* », sous la signature de Brunel [17] une récapitulation minutieuse des connaissances acquises, à la date de décembre 1939, sur le métabolisme purique et nucléinique des végétaux et des animaux. L'auteur y tient déjà compte du résultat de nos expériences. On voit qu'il existe encore de nombreuses lacunes concernant la nature des termes ultimes chez les grands groupes, les familles ou les ordres. Mais il n'est pas interdit d'espérer voir démontrer que, depuis les végétaux jusqu'au mammifère inférieur, et même jusqu'à l'homme dont la faiblesse relative de l'excrétion purique n'est peut-être que l'indice d'une transformation très profonde, le métabolisme purique ne diffère chez les êtres vivants que par l'importance comparée des produits excrémentitiels et non par leur nature.

§ 4. — Conclusions.

Des rats adultes, placés au minimum de leur dépense azotée, ont reçu diverses substances nucléiniques ou puriques, de l'allantoïne, de l'acide allantoïque, que l'on ajoutait à l'alimentation de base ou injectait dans le péritoine.

Des lapins, dont la sécrétion rénale était activée et régularisée par une injection saline continue, ont reçu, dans la veine jugulaire, de l'acide nucléinique, de l'acide urique, de l'allantoïne, de l'acide allantoïque.

1° L'excrétion purique due au seul catabolisme des substances étudiées était tout entière exprimée par la somme des corps puriques déterminée par double précipitation cuivreuse selon Krüger et Schmid, et par l'allantoïne déterminée par la méthode de Fosse et collaborateurs.

2° Jamais l'excrétion purique ainsi définie n'a contenu tout l'azote purique métabolisé.

3° La considération de cohérence entre les valeurs trouvées à la récupération purique pour un même corps ingéré par différents sujets indique que, dans certains cas au moins, l'absorption doit précéder toute destruction. Cela nous permet de dire que, chez le rat, le déficit purique est de : environ 20 p. 100 pour l'acide nucléinique de levure, 30-35 p. 100 pour la guanosine.

4° La créatinine reste invariable dans tous les cas ; la créatine n'augmente que si le métabolisme azoté tout entier est troublé.

5° Chez les mammifères inférieurs, une part de l'azote purique, parvenu au stade allantoïne, va à l'urée, en empruntant vraisemblablement la voie suivante :

allantoïne ⟶ acide allantoïque ⟶ urée (+ acide glyoxylique)

Tout se passe comme si l'organisme renfermait une allantoïnase et une allantoïcase.

Car :

— l'allantoïne est partiellement détruite par le rat et le lapin et elle est rejetée en urée.

— l'acide allantoïque est partiellement décomposé en urée et acide glyoxylique : l'azote de l'acide allantoïque qu'on ne retrouve pas en nature se retrouve dans l'urée (rats) ; on a pu observer, à froid, une réaction glyoxylique positive dans l'urine de lapins surchargés d'allantoate et seulement dans l'urine de tels animaux.

6° L'excrétion purique urinaire n'exprime pas la grandeur du métabolisme purique : elle est la résultante entre la synthèse purique d'origine protéique et l'uréification d'une part d'allantoïne.

7° Chez les êtres vivants, le métabolisme purique ne diffère que par l'importance relative des produits excrémentitiels, non par leur nature.

BIBLIOGRAPHIE.

1. Abderhalden E. und Buadze S. — Untersuchungen über die Herkunft des Kreatins bzw. Kreatinins im tierischen Organismus. *Z. f. ges. exp. Med.*, 1929, **65**, 1-26.
2. Abderhalden E. und Buadze S. — Weitere Studien über die Herkunft des Kreatins bzw. Kreatinins im tierischen Organismus. *Z. f. ges. exp. Med.*, 1929, **66**, 634-652.

3. Abderhalden E. und Buadze S. — Fortgesetzte Studien über die Herkunft des Kreatins bzw. Kreatinins im tierischen Organismus, zugleich ein Beitrag zum Problem des Purinstoffwechsels. *Z. f. ges. exp. Med.*, 1929, **69**, 561-575.
4. Abderhalden E. und Buadze S. — Weiterer Beitrag zum Problem der Herkunft des Kreatins bzw. Kreatinins im tierischen Organismus. *Z. f. physiol. Chem.*, 1930, **189**, 65-79.
5. Allen F. W. and Cerecedo L. R. — Studies on purine metabolism. II. The fate of guanine in the organism of the dog. *J. of biol. Chem.*, 1933, **102**, 313-316.
6. Amberg S. und Jones W. — Ueber die bei der Spaltung der Nucleine in Betracht kommenden Fermente mit besonderer Berücksichtigung der Bildung von Hypoxanthine in der Abwesenheit von Adenase. *Z. f. physiol. Chem.*, 1911, **73**, 407-415.
7. Baginski A. — Ueber das Vorkommen von Xanthin, Guanin und Hypoxanthin. *Z. f. physiol. Chem.*, 1884, **8**, 395-403.
8. Bendix E., Schittenhelm A. — Ueber die Ausscheidungs-Grösse per os, subcutan und intravenös eingeführter Harmsäure beim Kaninchen. *Z. f. physiol. Chem.*, 1904, **42**, 461-463.
8 *bis*. Behrend R. — Ueber die Oxydation der Harnsäure in alkalischer Lösung. *Liebig's Ann.*, 1904, **333**, 141-159.
9. Biltz H. und Max F. — Ueber den Mechanismus der Bildung von Uroxansäure aus Harnsäure. *Ber. deutsch. chem. Gesell.*, 1920, **53**, 1964-1966.
9 *bis*. Biltz H. und Schauder. — Oxydation der Harnsäure. *J. prak. Chem.*, 1923, **106**, 108-173.
10. Brand E., Harris M. M., Sandberg M. et Ringer A. J. — Studies on the origin of creatine. *Amer. J. Physiol.*, 1929, **90**, 296-297
11. Brugsch Th. und Rother J. — Die Bedeutung der enterotropischen Harnsäure für Physiologie und Pathologie des Harnsäurestoffwechsels nach experimentellen Untersuchungen über das Schicksal inkorporierter Harnsäure. *Z. f. physiol. Chem.*, 1925, **143**, 48-58.
12. Brunel A. — Un nouvel enzyme, l'allantoïcase. Sa présence dans le règne animal. *C. R. Ac. Sc.*, 1937, **204**, 380-382.
13. Brunel A. — Métabolisme de l'azote d'origine purique chez les Poissons et les Batraciens. I. Catabolisme de l'azote d'origine purique chez les Sélaciens. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1937, **119**, 805-826.
14. Brunel A. — Métabolisme de l'azote d'origine purique chez les Poissons et les Batraciens. II. Catabolisme de l'azote d'origine purique chez les Téléostéens. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1937, **19**, 1027-1036.
15. Brunel A. — Métabolisme de l'azote d'origine purique chez les Poissons et chez les Batraciens. III. Catabolisme de l'azote d'origine purique chez les Batraciens. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1937, **19**, 1683-1696.
16. Brunel A. — Sur la dégradation des substances d'origine purique chez les Mollusques Lamellibranches. *C. R. Ac. Sc.*, 1938, **207**, 592.
17. Brunel A. — Substances nucléiniques. *Revue annuelle de Physiologie*, 1939, Fasc. I, Hermann, Paris.
18. Burian R., Schur H. — Ueber die Stellung der Purinkörper im menschlichen Stoffwechsel. *Arch. f. Gesam. Physiol.*, 1900, **80**, 241-343.
19. Burian R., Schur H. — Ueber die Stellung der Purinkörper im menschlichen Stoffwechsel. *Arch. f. gesam. Physiol.*, 1901, **87**, 239-354.

20. Cerecedo L. K. and Allen F. W. — Studies on purine metabolism. III. The fate of guanosine and adenosine in the dog. *J. of biol. Chem.*, 1934, **107**, 421-424.
21. Chrometzka F. — Klinische und chemische Untersuchungen über den Purinstoffwechsel des Menschen. *Z. f. ges. exp. Med.*, 1933, **86**, 483-528.
22. Delaunay H. — Recherches biochimiques sur l'excrétion azotée des Invertébrés. *Thèse Fac. Sc.*, Paris, 1927.
23. Denis W. — Metabolism studies on coldbluded animals. II. The blood and urine of fish. *J. of biol. Chem.*, 1913, **16**, 389-393.
24. Echevin R. et Brunel A. — Uréides et urée libre, dégradation des purines chez le *Soja hispida* Munch. *C. R. Ac. Sc.*, 1937, **205**, 294-296.
24 *bis*. Felix K. — Die Oxydation der Harnsäure im Tierkörper. *Klin. Woch.*, 1930, **7**, 293-295.
25. Felix K., Scheel F. und Schuler W. — Die Urikolyse. *Z. f. physiol. Chem.*, 1928, **180**, 90-106.
26. Folin O., Berglund H. and Derick C. — The uric acid problem. *J. of biol. Chem.*, 1924, **60**, 361-471.
27. Fosse R. et Brunel A. — Un nouveau ferment. *C. R. Ac. Sc.*, 1929, **188**, 426.
28. Frank F. und Schittenhelm A. — Ueber die Umsetzung verfütterter Nucleinsäure beim normalen Menschen. *Z. f. physiol. Chem.*, 1909, **63**, 269-282.
29. Frèrejacque M. — Sur le mécanisme de l'autoxydation de l'acide urique. *C. R. Ac. Sc.*, 1934, **199**, 1432-1434.
30. Givens M. H. — Brief notes concerning allantoïn. *J. of biol. Chem.*, 1914, **18**, 416-424.
31. Goldschmidt S. — Metabolism of an isomer of xanthin and some isomers of the methylxanthin. *J. of biol. Chem.*, 1914, **19**, 83-104.
32. De Graeve P. — Evolution de l'azote purique au cours de la germination. *C. R. Ac. Sc.*, 1937, **204**, 445-447 et 1937, **204**, 798-800.
33. Harpuder K. — Galle und Purinstoffwechsel. *Klin. Woch.*, 1923, **2**, 436.
34. Hirokawa W. — Ueber den Einfluss langdauernder Nucleinsäurefütterung auf den Purinstoffwechsel und die Allantoinsscheidung beim Hunde. *B. Z.*, 1910, **26**, 441-457.
35. Hirschtein. — Die Beziehungen des Glykokolls zur Harnsäure. *Z. f. exp. Path. u. Ther.*, 1907, **4**, 118-133. Weitere Ergebnisse über die Enstehung von Glykokoll aus Harnsäure. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1908, **59**, 401.
36. Hunter A. and Givens M. H. — The metabolism of endogenous and exogenous purines in the monkey. *J. of biol. Chem.*, 1912, **13**, 371-388.
37. Hunter A. and Givens M. H. — The metabolism of endogenous and exogenous purines in the monkey. *J. of biol. Chem.*, 1913, **17**, 37-53.
38. Koehler A. E. — Uric acid excretion. *J. of biol. Chem.*, 1924, **60**, 721-736.
39. Kossel A. — Ueber das Adenin. *Z. f. physiol. Chem.*, 1888, **12**, 241-253.
40. Krebs H. A. und Weil H. — Untersuchungen über die urikolytischen Fermente (uricase, allantoïnase, allantoïcase). *Problèmes de Biol. et Med.* (Volume jubilaire dédié au Professeur Lina Stern). Moscou, 1935, 497-509.

41. Krüger M. und Schmid J. — Die Enstehung der Harnsäure aus freien Purinbasen. *Z. f. physiol. Chem.*, 1902, **34**, 549-565.
42. Krüger M. und Schittenhelm A. — Die Purinkörper der menschlichen Faeces. *Z. f. physiol. Chem.*, 1902, **35**, 153-163.
43. Levene P. A. und Jakobs W. N. — Ueber das Vorkommen des freien Guanosins in der Pankreasdrüse. *B. Z.*, 1910, **28**, 127-130.
44. Levene P. A. and Medigreceanu F. — The action of gastro-intestinal juices on nucleic acids. *J. of biol. Chem.*, 1911, **9**, 375-402.
45. London E. S. und Schittenhelm A. — Verdauung und Resorption von Nucleinsäure im Magendarmkanal. I. *Z. f. physiol. Chem.*, 1910, **70**, 10-18.
46. London E. S., und Schittenhelm A. und Wiener K. — Verdauung und Resorption von Nucleinsäure im Magendarmkanal. II. *Z. f. physiol. Chem.*, 1911, 72, 458-462. III. *Z. f. physiol. Chem.*, 1912, **77**, 86-91.
47. Lucke H. — The physiology and pathology of human uric acid metabolism. VII. The uric acid content of bile in hyperuricemia. VIII. The uric acid content of the intestine and feces. IX. The importance of intestinal uric acid in the regulation of human endogenous uric acid metabolism. *Z. ges. exp. Med.*, 1930, **74**, 329 ; 1931, **76**, 180-187 ; 1931, **76**, 188-192.
48. Mendel L. B., Liemann J. F. — The metabolism of some purines compounds in the rabbit, dog, pig and man. *J. of biol. Chem.*, 1910, **8**, 115-144.
49. Miller J. R., Jones W. — Ueber die Fermente des Nucleinstoffwesels bei der Gicht. *Z. f. physiol. Chem.*, 1909, **61**, 395-404.
50. Minkowski O. — Untersuchungen zur Physiologie und Pathologie der Harnsäure bei Säugetieren. *Arch. f. exp. Path. Pharm.*, 1938, **41**, 375-420.
51. Nicolaier. — Ueber die Umwandlung des Adenins im tierischen Organismus. *Z. Klin. Med.*, 1902, **45**, 430.
52. Paget M. et Berger R. — Recherches sur l'allantoïnurie humaine. *C. R. Ac. Sc.*, 1938, **207**, 679-681.
53. Poduschka R. — Quantitative Versuche über Allantoïnscheidung. *Arch. f. exp. Path. Pharm.*, 1900, **44**, 59-67.
54. Przylecki St. Y. — La dégradation de l'acide urique chez les Vertébrés. I. Sur un nouveau ferment : l'allantoïnase. *Arch. internat. Physiol.*, 1925, **24**, 237-264.
55. Przylecki St. J. — La dégradation de l'acide urique chez les êtres vivants. V. La répartition et la dégradation de l'acide urique chez les Invertébrés. *Arch. Internat. Physiol.*, 1926, **27**, 159-202.
56. Ringer M., Underhill F. P. — Studies on the physiological action of some protein derivaties. The influence of nucleic acids on the metabolism of fasting dog. *J. biol. Chem.*, 1921, **48**, 523-531.
57. Rother J. — Beiträge zum Nukleinstoffwechsel-Problem. II. Ueber die Einwirkung menschlicher Fäces auf Hefenukleinsäure. *Z. f. physiol. Chem.*, 1921, **114**, 149-160.
58. Rother J. — Beiträge zum Nukleinstoffwechsel-Problem. Ueber Harnsäureausscheidung nach parenteraler Zufuhr von Purin-Nukleosiden beim gesunden Menschen. *Z. f. physiol. Chem.*, 1920, **110**, 245-253.
59. Salkowski E. — Ueber das Verhalten in den Magen eingeführter Harnsäure im Organismus. *Z. f. physiol. Chem.*, 1902, **35**, 495-513.
60. Schindler S. — Beiträge zur Kenntniss des Adenins, Guanins und ihrer Derivate. *Z. f. physiol. Chem.*, 1889, **13**, 432-444.

61. Schittenhelm A. — Die Nucleinbaser der Faeces unter dem Einfluss anhaltender Fäulnis. *Z. f. physiol. Chem.*, 1903, **39**, 190-199.
62. Schittenhelm A. — Ueber die Harnsäurebildung und Harnsäurezersetzung in den Auszügen der Rinderorgane. *Z. f. physiol. Chem.*, 1905, **45**, 121-160.
63. Schittenhelm A. — Ueber die Umsetzung verfütterter Nucleinsäure beim Hunde unter normalen und Patologischen Bedingungen. *Z. f. physiol. Chem.*, 1909, **62**, 80-99.
64. Schittenhelm A. — Ueber den Nukleinstoffwechsel im Organismus des Schweins. *Z. f. physiol. Chem.*, 1910, **66**, 53-69.
64 *bis*. Schittenhelm A. und Chrometzka F. — Studien über das urikolytische Ferment (Die Harnsäurezerstörung durch Ammoniak). *Z. f. physiol. Chem.*, 1927, **162**, 203-223.
65. Schittenhelm A., Harpuder K. — Einfluss parenteral verabreichter freier und gebundener Purinkörper auf Purinkörperausscheidung beim Menschen. *Z. ges. exp. Med.*, 1922, **27**, 14-28.
66. Schittenhelm A. und Harpuder K. — Resorption und bakterielle Zersetzung der Purinsulbstanzen im Darmkanal von Menschen und Tier. *Z. exp. Med.*, 1922, **27**, 29-33.
67. Schittenhelm A. und Harpuder K. — Ueber das Schicksal gehäuft injezierter Harnsäure beim Menschen. *Z. f. ges. exp. Med.*, 1922, **27**, 34-42.
68. Schittenhelm A. und Schröter F. — Ueber die Spaltung der Hefenucleinsäure durch Bakterien. *Z. f. physiol. Chem.*, 1903, **39**, 199-207.
69. Schittenhelm A. und Seisser Th. — Ueber die Beeinflussung des Stoffwechsels von Kaninchen und Hund durch Zufuhr von Nucleinsäure, Harnsäure und Allantoïn (Gleichzeitig ein Beitrag zur Frage der Nucleinsäure-Harnsäure Verbindung). *Z. f. exp. Path.*, 1909, **7**, 116-133.
69 *bis*. Schuler W. — Die Urikolyse. *Z. f. physiol. Chem.*, 1932, **208**, 237-248.
69 *ter*. Schuler W. und Reindel W. — Die Oxydation der Harnsäure in alkalischer Lösung. *Z. f. physiol. Chem.*, 1932, **208**, 248-257.
70. Siven O. — Spaltung der Purinkörper durch *Bact. coli ; Arch. f. ges. Physiol.*, 1914, **157**, 582.
71. Stephenson M. and Trim A. R. — The metabolism of adenin compound by *Bacterium coli ; Biochem. J.*, 1938, **32**, 1740-1751.
72. Taylor A. E., Adolph W. H. — On Uricolysis. *J. of biol. Chem.*, 1914, **18**, 521-523.
73. Taylor A. E. and Rose W. C. — On uricolysis in ihe human subject. *J. biol. Chem.*, 1913, **14**, 419-422.
74. Thannhauser S. J. — Experimentelle Studien über den Nucleinsstoffwesel. I. *Z. f. physiol. Chem.*, 1914, **91**, 329-335.
75. Tannhauser S. J. und Bommes A. — Experimentelle Studien über den Nucleinstoffwechsel. II. *Z. f. physiol. Chem.*, 1914, **91**, 336-343.
76. Thannhauser S. J. und Dorfmuller. — Experimentelle Studien über den Nucleinstoffwechsel. *Z. f. physiol. Chem.*, 1918, **102**, 148-159.
77. Thannhauser S. J., Lurz L. und Gara P. V. — Experimentelle Studien über den Nucleinstoffwechsel. *Z. f. physiol. Chem.*, 1926, **156**, 251-267.
78. Thannhauser S. J. und Schaber H. — Experimentelle Studien über den Nucleinstoffwechsel. XIII. *Z. f. physiol. Chem.*, 1921, **115**, 170-179.

79. Underhill F. P. and Long M. L. — Studies on the physiological of some protein derivates. X. The influence of nucleic acid on the metabolism of the fasting rabbit. *J. of biol. Chem.*, 1921, **48**, 537-547.
80. Wiechowski W. — Die Bedeutung des Allantoïns im Harnsäurestoffwechsel. *Beit. z. Chem. Physiol. Path.*, 1908, **11**, 109-131.
81. Wiechowski W. — Ueber die Zersetzlichkeit der Harnsäure im menschlichen Organismus. *Arch. f. exp. Path.*, 1909,**60**, 185-207.
82. Wiener H. — Ueber das Glykokoll als intermediäres Stoffwechsel produkte. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1898, **40**, 313-325.

CHAPITRE IV.

Les termes ultimes de la dégradation de la créatinine et de la créatine.

§ 1. — Objet du travail.

Si leurs caractères d'excrétion — rejet défini de la première, susceptibilité de la seconde à des influences souvent insaisissables ou à peine devinées — donnent à la créatinine et à la créatine une physionomie bien à part au milieu des principaux composés azotés de l'urine, la signification physiologique des deux corps nous reste encore fort obscure à maints égards. En particulier, leur origine, leur destin sont loin d'être complètement dégagés, et tandis qu'une étroite parenté les unit, que leurs propriétés d'interconversion *in vitro* sont bien connues, leurs métabolismes peuvent nous apparaître si indépendants que l'existence même de liens physiologiques —, en tout cas, de liens physiologiques directs —, les unissant, n'est pas admise par tous.

Pour verser argument aux débats, des expériences de nature très différente ont été exécutées : la recherche de la destinée de la créatinine et de la créatine introduites dans l'organisme inspire le plus grand nombre.

*
**

La remarquable fixité de son élimination journalière a désigné la créatinine comme un produit du métabolisme endogène fondamental ; elle n'en fait pas nécessairement le déchet ultime communément reçu par l'opinion malgré l'incertitude que les expériences d'administration orale ou parentérale laissent subsister à cet égard. Car la règle est bien que la créatinine ingérée ou injectée soit, en très grande partie, rapidement éliminée par l'urine, mais il est rare qu'on l'ait pu ainsi récupérer tout entière ; et dans sa remarquable monographie, à laquelle

nous nous référerons souvent, Hunter [16] s'exprime ainsi : « in the best experiments... it has indeed amounted to 80 per cent or more ; but even the 20 per cent or so accounted for is too a large proportion to be neglected ».

Comme la créatinurie spontanée, la créatinurie consécutive à l'administration de créatine nous semble autrement capricieuse. La créatine introduite dans l'organisme réapparaît quelquefois en totalité dans l'urine, mais seulement dans les cas anormaux ou dans quelques cas exceptionnels, et, en général, les fractions que l'on en recueille sont extrêmement variables et dépendent de nombreux facteurs ; il arrive souvent qu'elles soient nulles, comme c'est presque toujours le cas au début d'une période d'administration de créatine (expérience célèbre de Folin [12], conduite sur l'homme, et qui fut courte ; expériences du type de celles qu'ont faites Benedict et Osterberg [6] sur le Chien ; expériences où les quantités de créatine introduites sont faibles).

Si l'organisme garde réellement de la créatinine comme il retient de la créatine, quel sort fait-il subir aux deux corps ?

I. — Participation de l'azote des composés créatiniques aux déchets des groupes protidique et purique.

On trouve peu de données quant à un acheminement possible de la créatine et de la créatinine vers les déchets des groupes protidique et purique :

On admet que l'une et l'autre ne sont pas dégradées en urée ou ammoniac parce que leur absorption par l'intestin de Chat n'élève pas l'urée sanguine (Folin et Denis [13]) et parce que leur ingestion ne modifie ni le rejet uréique ou l'urémie, ni l'ammoniac urinaire ou sanguin (Folin et Denis [14] ; Rose et Dimmitt [24]).

Engendrent-elles des acides aminés ? de l'histidine par le noyau imidazol présent dans la créatinine ; de l'arginine par le radical guanidique présent dans la créatine ? Ce que l'on sait, c'est que, ni le noyau imidazol, ni la créatinine ne sont aptes à remplacer l'histidine dans une alimentation privée de cet acide aminé indispensable (Cox et Rose [11]). Quant à la formation d'arginine, suggérée par Paton [22] ,elle n'apparaît point invraisemblable aux yeux de Cox et Rose [11], mais elle demeure une hypothèse sans fondement expérimental.

Enfin, si le noyau purique a été souvent rangé, avec essais de preuve à l'appui, parmi les générateurs possibles des compo-

sés créatiniques, on n'a pas cherché à savoir ce qu'il en serait du processus inverse.

II. — Participation de l'azote des composés créatiniques a la créatinurie et a la créatininurïe : interconversion des deux corps.

On vient de le voir, rien n'indique, en l'état actuel des choses, que l'organisme fasse perdre le caractère créatinique à la créatine et à la créatinine. Cette stabilité se retrouve dans les études d'autolyse : après plusieurs jours d'autolyse, la créatinine totale contenue dans divers tissus ou extraits de tissus) (muscle, foie, rein etc...) n'a supporté aucune diminution (Mellanby [19], Myers et Fine [21], Riesser [23], Ando [1], Hahn et Meyer [15]) etc..). Et, en définitive, et singulièrement dans le cas de la créatine, deux points ont concentré sur eux l'intérêt des chercheurs : la mise en réserve du produit injecté, dont nous ne parlerons qu'accessoirement ; sa conversion en l'autre composé créatinique, qui va, maintenant, nous retenir.

Conversion : créatinine ⟶ créatine

En 1908, Mellanby [19] imagine que la créatinine se forme continuellement dans le foie, qu'elle est conduite au muscle où elle est convertie en créatine. Diverses raisons ont amené quelques auteurs à adopter cette même opinion d'une issue possible de créatine à partir de la créatinine. Ce sont, après administration de créatinine, des exemples de créatinurie relevés par Towles et Voegtlin [27], ou l'enrichissement en créatine du muscle, observé par Myers et Fine [19 *ter*] sur le Lapin, par Beard, Koven et Pizzolato [5] sur le Rat ; et ce sont les travaux récents poursuivis sous la direction de Beard, où sont affirmées, tantôt l'influence favorable de l'alcalose ou des sels (Beard et Koven, avec Pizzolato [5] et avec Espenan [3]) sur la conversion de la créatinine en créatine et sur la créatinurie, tantôt la précession possible de la créatinine devant la créatine lors d'administration orale ou parentérale de corps supposés être générateurs de créatine (Beard [2]).

Conversion : créatine ⟶ créatinine.

Il ne faisait pas de doute pour les premiers chercheurs que la créatinine normalement rejetée dérive de la créatine. Certes, le parallélisme étroit qui existe entre la créatine corporelle et

l'excrétion de créatinine, l'anormale faiblesse de la créatininurie qui, dans les myopathies, va de pair avec l'incapacité d'attaquer la créatine, sont des faits extrêmement suggestifs. Mais, faute d'être doublés de la preuve directe tant de fois recherchée et qui consisterait en la constatation que la créatine introduite dans l'organisme se retrouve *rapidement* dans l'urine sous forme de créatinine, ils n'ont pu prévaloir dans la controverse instituée autour de la transformation de la créatine en créatinine. Controverse qui dure depuis qu'ayant vu la créatinurie demeurer indifférente à l'administration plusieurs fois répétées de créatine, KLERKER [15] et surtout FOLIN [12] ont proclamé une indépendance absolue entre l'évolution de la créatine et les processus générateurs de créatinine : acceptée par LEFMAN [18], WOLFF et SCHAFFER [28], BURNS et ORR [8], BEARD et JACOB [4] etc... l'opinion de FOLIN a été surtout combattue par MYERS et FINE [20], ROSE et DIMMITT [24], BENEDICT et OSTERBERG [6], ROSE, ELLIS et HELMING [25], CHANUTIN [9], BOLLMANN [7], pour ne citer que les auteurs dont les expériences sont particulièrement nettes.

Les expériences de FOLIN et celles qu'on leur oppose consistent pourtant toutes en l'administration quotidiennement répétée de créatine ; leurs résultats se différencient les uns des autres parce qu'elles sont de durées très différentes.

Si l'expérience est brève, porte sur quelques jours, rien n'est modifié dans l'excrétion de la créatinine, l'extra-créatine est nulle ou faible ; en un mot, le tableau expérimental vu par FOLIN est exactement reproduit. Mais si l'expérience se prolonge, l'allure des phénomènes change : la créatine apparaît ou augmente, parvient, et se maintient, à un certain niveau, « as if some creatine reservoir had now ben filled and begun to overflow », retombe brusquement dès que cesse l'administration de créatine ; en même temps, la créatininurie ne tarde pas à s'ébranler, on la voit croître régulièrement tant que le sujet reçoit de la créatine, puis demander des semaines pour redescendre et se stabiliser. Finalement, une certaine quantité de créatine n'est pas ressortie en nature, dont l'extra-créatinine représente une part importante, allant du tiers à la moitié (BENEDICT et OSTERBERG ; ROSE, ELLIS et HELMING ; CHANUTIN). Toutefois, et c'est là une donnée importante fournie par BOLLMANN, l'accroissement de la créatininurie ne s'observerait qu'à la faveur d'un bilan azoté nettement positif.

Qu'une corrélation puisse exister entre l'introduction de créatine dans l'organisme et une élimination de créatinine par

l'urine est donc bien certain : en préciser la signification physiologique, en identifier le mécanisme à celui de la genèse normale de la créatinine reste chose délicate.

Devant l'inertie manifestée par la créatininurie, tant au moment que l'administration de créatine en est à son début que lorsqu'elle a pris fin, Benedict et Osterberg [6] admettent que la transformation créatine ⟶ créatinine n'est pas simple mais qu'elle met en jeu des réactions plus ou moins nombreuses, plus ou moins complexes. Cherchant en quoi pourraient consister ces réactions intermédiaires, on ne peut manquer de s'arrêter à la rétention azotée et à l'accroissement de poids très nets qui, dans les expériences de Benedict et Osterberg sur le chien, dans celles de Chanutin sur l'homme, accompagnent la mise en réserve d'une partie de la créatine introduite, pour en faire la cause immédiate de l'élévation de la créatininurie ; et cela d'autant plus que, d'après les constatations de Bollmann, un anabolisme protidique intense serait précisément une condition nécessaire pour que l'administration de créatine puisse faire céder l'impassibilité de la créatinine urinaire.

On rejoint ainsi l'hypothèse émise par Terroine [26] d'une « distinction radicale entre le catabolisme de la créatine faisant partie intégrante des tissus et celle provenant directement de l'extérieur ou se formant occasionnellement aux dépens des déchets protéiques endogènes ou exogènes. On pourrait, en effet, imaginer deux sorts entièrement distincts de la créatine suivant qu'elle a été, ou non, engagée en combinaison avec l'acide phosphorique dans le muscle. Si oui, elle donnerait alors de la créatinine, la transformation ne s'opérant précisément que pendant l'évolution de l'acide créatinephosphorique. Si non, libre, endogène ou exogène, elle ne subirait pas l'anhydridation et serait rejetée sous des formes qui restent d'ailleurs à déterminer ».

Il semble, pourtant, qu'il n'en soit pas seulement ainsi. Prenons, comme exemple, le Chien I expérimenté par Benedict et Osterberg. Une fois l'administration de créatine terminée, l'animal conserve bien le poids acquis mais le rejet de créatinine régresse ; ainsi la quantité de créatinine journellement éliminée par unité de poids n'est pas constante : elle est d'abord de 28 mg. par kg., se hausse à 32-34 mg. et retombe à 27-28 mg.

Ces remarques montrent que la créatininurie plus élevée déterminée par l'administration répétée de créatine n'est pas seulemnt la caractéristique d'un nouvel état de développement de l'animal mais qu'elle est aussi en corrélation avec la présence transitoire, dans l'organisme, de fortes quantités de créatine.

Pour Ando [1], pour Hahn et Meyer [15] surtout, les phénomènes sont beaucoup plus simples. L'anhydridation de la créatine se fait réellement dans l'organisme et, se fait par un processus physicochimique extrêmement lent, qui ne dépend que de la température et de la réaction des tissus. Hahn et Meyer montrent qu'elle se poursuit, en effet, également vite, à 38°, *in vitro*, en présence de sérum sanguin ou d'extraits d'organes et dans une solution tampon de phosphates de pH correspondant ; le pourcentage de transformation, très faible, est de 1,32 p. 100 pour 24 h. et, chez l'Homme pris pour exemple, il rendrait exactement compte de l'excrétion quotidienne de créatinine.

***

L'étude du catabolisme de la créatine et de la créatinine entrait dans le cadre général de notre travail. Venant après tant d'autres, celui-ci n'a eu que des visées bien modestes, qui ressortent aisément de l'exposé précédent.

Tout d'abord, il était clair que la conversion éventuelle de la créatine et de la créatinine en déchets protidiques ou puriques n'a été que fort peu étudiée. Si l'un ou l'autre de ces deux corps subit réellement un tel catabolisme et si ce catabolisme est de faible importance, des expériences comme celles de Folin et Denis [13, 14] de Rose et Dimmitt [24] ne sont peut-être pas aptes à le déceler. En cette question comme en beaucoup d'autres concernant le métabolisme azoté, pour des raisons que nous avons souvent invoquées, il importait de rechercher les variations qu'impriment l'administration de créatine ou de créatinine à la dépense azotée urinaire préalablement amenée à son niveau minimum ; tel a donc été notre premier but.

Mais, de même que, selon la nature de l'alimentation dont il fait partie, les besoins et les aptitudes de l'organisme qui l'utilise, un acide aminé comme l'histidine engendre ou n'engendre pas un excès de composés puriques, de même la créatinine et la créatine pourraient subir des métabolismes différents, dans l'inanition protéique, et quand tous les besoins sont couverts. En conséquence, nous avons adjoint au régime glucidique pris pour base de référence, deux autres régimes : le besoin azoté était à peu près exactement couvert par l'un, largement par l'autre ; d'autre part, les sujets expérimentés étaient des mâles et des femelles.

Enfin, si la faiblesse de la créatinurie déterminée par le jeûne glucidique laissait l'espoir de reconnaître une conversion de la

créatinine en créatine dans un rejet accru, même faiblement, de cette dernière, il apparaissait *a priori* superflu de vouloir décider de la conversion créatine ⟶ créatinine par des expériences dont on considère généralement que celles de BENEDICT et OSTERBERG sont le type le plus achevé. Aussi, en nous décidant à suivre sur le Rat les variations imprimées par l'administration de créatine à l'élimination urinaire des substances créatiniques, n'avions-nous primitivement pas d'autre dessein que celui de donner une répartition complète de la dépense azotée et d'intégrer nos résultats sur Rat à ceux obtenus par d'autres sur l'Homme et le Chien.

Par contre, c'est de propos délibéré, avec l'espoir d'apporter quelque donnée nouvelle relative à la transformation *in vivo* de la créatine en créatinine, que nous avons entrepris nos expériences sur le Lapin : si, pensions-nous, la présence de fortes quantités de créatine est à l'origine des faits observés quant à la créatininurie dans des expériences du type BENEDICT et OSTERBERG, il n'est peut-être pas indispensable de réaliser une accumulation de créatine dans l'organisme par des injections réitérées pour voir varier la créatinine urinaire mais peut-être suffit-il de provoquer une surcharge intense et brève. Pour provoquer cette surcharge, et en suivre le plus fidèlement possible les effets, nous avons eu recours à des expériences d'injection continue et de récolte horaire, conduites sur le Lapin et, en tous points, semblables à celles que nous avons faites pour étudier le catabolisme des uréides glyoxyliques. L'injection saline, poussée de manière continue dans la jugulaire, entretient une sécrétion rénale abondante et régulière, s'oppose à la rétention du produit injecté ; elle favorise au maximum la constance de la créatininurie et doit permettre de relever chez celle-ci de très légers changements (voir Technique p. 9 et suivantes).

Les mêmes expériences d'injection ont été faites avec la créatinine.

⁂

En résumé, le but visé dans le présent travail a été celui-ci :

— *administrer de la créatine ou de la créatinine à des Rats, mâles et femelles, soumis, soit au régime glucidique, soit à un régime azoté couvrant à peu près exactement les besoins, soit à un régime azoté couvrant largement les besoins, et observer les modifications produites dans la répartition de la dépense azotée ;*

— *provoquer une surcharge intense et brève de créatine ou de créatinine dans l'organisme de Lapins dont une injection saline continue entretient et régularise la sécrétion rénale, et suivre l'élimination azotée horaire ;*

afin de voir :

— *si la créatine ou la créatinine subissent un catabolisme protidique ou purique ;*

— *si la créatine ou la créatinine se transforment,* in vivo, *réciproquement l'une dans l'autre.*

§ 2. — Résultats expérimentaux.

Sauf dans trois cas (expérience a' ; Rats 12 et 13) la créatinine et la créatine ont toujours été administrées en injection, par la voie intrapéritonéale chez le Rat, par la voie intraveineuse chez le Lapin. Les résultats que l'on trouve dans les tableaux I à IX ne reproduisent pas toutes les expériences que nous avons faites, car une part en a été perdue par le fait de la guerre ; mais une note subsistait dans nos papiers, relative à ces expériences perdues et en résumant les résultats ; nous la reproduisons, bien que nous ayons cru devoir refaire les mêmes essais afin de pouvoir citer des valeurs expérimentales précises.

Il n'est rien d'autre à dire de spécial sur les résultats présentés, si ce n'est cette remarque : les animaux soumis à un régime azoté devant couvrir sensiblement leurs besoins ont d'abord maigri et n'ont conservé un poids constant qu'après plusieurs jours d'expérience.

Note concernant des expériences exécutées à Strasbourg, avant septembre 1939 et dont le détail a été perdu.

Inanition protéique (Rats).

CRÉATININE.

Expérience a'.

Février 1937. — *Ingestion* de créatinine base. L'extra-N s'explique uniquement par un excès de créatinine et un excès de NH_3.
Extra-N : 13 mg. Extra-N créatinine : 11,5 mg. Extra-N NH_3 : 1,2 mg.

Expérience a.

Juin 1938. — *Injection* de créatinine base. La créatinine est un déchet ultime.

CRÉATINE.

Expériences b) et c).

Juin 1937. — *Injection* quotidienne de 14 mg. N créatine pendant 12 jours. Pré- et postpériodes de 8 jours.
Analyses quotidiennes : N total ; N (urée + NH_3); N allantoïne ; N créatinine et N créatine (colorimètre de Duboscq).
Analyses sur des périodes de 4 jours : N α-aminé total ; N (ac. urique + b. purique). Résultats :
Toutes les formes d'azote suivent le décours normal dans l'inanition protéique.
Absolument aucune augmentation de la créatinine.
N créatine s'élève progressivement pendant les 6 premiers jours d'injection, de 6 à 14 mg., et retombe à sa valeur primitive dès le premier jour après la cessation des injections.
La quantité de créatine finalement non récupérée est d'environ 10 p. 100.

Juin 1938. — *Injection* quotidienne de 10 mg. N créatine, pendant 12 jours. Pré- et postpériodes de 6 jours.
Analyses quotidiennes : N total ; N (urée + NH_3) ; N allantoïne ; N créatine et N créatinine (stuphophotomètre Pulfrich).
Analyses sur des périodes de 3 jours : N α-aminé total ; N (ac. urique + b. purique).
Résultats : Il n'y a pas de catabolisme protididique ou purique supplémentaire.
La créatinine ne subit aucune augmentation mais décroît normalement.
La période de rétention de la créatine est très courte.

TABLEAU I.

Injection intrapéritonéale de *créatinine* (chlorhydrate) au rat. Inanition protéique et alimentation azotée couvrant sensiblement le besoin. Excrétion quotidienne moyenne).

Nature de la période	Durée de la période	Poids du sujet	Volumes urinaires (extrêmes)	N injecté par 24 heures	N total urinaire	N α-aminé total	N urée	N NH_3	N allantoïne	N acide urique et bases puriques	N créatinine	N créatine	N créatinique
Inanition protéique.													
Rat 1. — MÂLE.													
Prépériode.....	12 et 13 III 1939.....	210-200	24-20		47,6	5,8	14,0	2,50	9,0	1,17	2,85	0,53	3,38
Créatinine.....	13 au 17 — —	200-190	24-21	2,57	55,0	4,3	18,0	3,05	10,5	0,73	5,31	1,59	6,90
Postpériode....	18 et 19 — —	190-180	15-18		45,4	3,1	12,9	2,50	11,2	0,85	2,43	0,36	2,74
Rat 2. — MÂLE.													
Prépériode.....	26 XI au 30 XI 1941 ...	180-162	32-41		54,0	—	30,6		8,6		2,54	2,48	5,02
Créatinine.....	30 XI — 4 XII — ...	162-155	40-42	3,78	45,5	—	25,5		7,6		6,19	2,96	9,15
Postpériode....	4 XII — 8 XII — ...	155-153	37-44		37.5	—	24,4		6,2		2,29	1,91	4,20
Rat 3. — FEMELLE.													
Prépériode.....	26 XI au 30 XI 1941...	134-127	35-40		47,5	—	—	—	—	—	1,82	2,50	4,32
Créatinine.....	30 XI — 4 XII — ...	127-126	40-45	3,78	35,6	—	—	—	—	—	5,49	1,60	7,09
Postpériode....	4 XII — 8 XII — ...	126-125	36-40		31,8	—	—	—	—	—	1,78	1,44	3,22
Alimentation azotée.													
Rat 4. — MÂLE.													
Prépériode	26 XI au 30 XI 1941...	154-148	30-40		52,2	—	—	—	—	—	1,99	0,78	2,77
Créatinine.....	30 XI — 4 XII — ...	148-145	38-44	3,40	45,2	—	—	—	—	—	5,18	0,90	6,08
Postpériode ...	4 XII — 8 XII — ...	145-145	30-38		45,8	—	—	—	—	—	1,93	0,90	2,83
Rat 5 — FEMELLE.													
Prépériode.....	26 XI au 30 XI 1941...	124-124	36-38		49,0	—	—	—	—	—	1,70	1,38	3,08
Créatinine.....	30 XI — 4 XII — ...	124-125	40-46	3,78	38,8	—	—	—	—	—	5,16	1,36	6,52
Postpériode ...	4 XII — 8 XII — ...	125-124	32-40		30,6	—	—	—	—	—	1,47	0,88	2,35

TABLEAU II.

Expérience du 26 juillet 1939. Lapin 1. Mâle : 1,77 kg. Alimentation antérieure : fécule de pomme de terre et betterave, dès le 23 juillet.

Entre 15 et 16 h. : Injection de *Créatinine* (base).

Régime d'injection : 60 cm³ par heure.

Heures	Chloralose injecté	Volume urinaire			N injecté	N total urinaire	N (urée + NH_3)	N créatinine	N créatine	N créatinique
		Total	Rein droit	Rein gauche						
8 h.	12									
11 h. - 12 h.		75	38	37		44,0	35,3	1,72	1,22	2,94
12 h. - 13 h.		63	28	35		40,4	30,3	1,62	1,32	2,94
13 h. - 14 h.		73	33	40		41,2	31,1	1,78	1,41	3,19
14 h. - 15 h.		73	30	43		38,8	29,9	1,70	1,30	3,00
15 h. - 16 h.		60	30	30	54,4	44,0	21,6	18,5	0,7	19,2
16 h. - 17 h.		43	20	23		55,0	26,6	21,6	2,1	23,7
17 h. - 18 h.		66	39	27		37,8	23,2	7,60	1,7	9,30
18 h. - 19 h.		47	28	19		34,4	22,3	4,95	1,75	6,70
19 h. - 20 h.		34	21	13		27,2	18,0	3,30	1,14	4,44
20 h. - 21 h.		58	28	30		37,6	24,2	3,40	1,90	5,30
21 h. - 22 h.		58	17	41		35,7	24,2	2,56	2,08	4,64
22 h. - 23 h.		52	18	34		35,6	24,2	2,29	1,96	4,15
Eliminé entre 15 h. et 23 h. :								65,2	12,3	77,5
à défalquer : (moyenne horaire entre 11 h et 15 h.) × 8 :								13,6	10,5	24,1
Eliminé du fait de l'injection :								51,6	1,8	53,4

TABLEAU III.

Expérience du 8 août 1939. Lapin 2. Femelle : 2,4 kg. Alimentation antérieure : fécule de pomme de terre et betterave dès le 3 août.

Entre 15 h. et 16 h. : Injection de *Créatinine* (base).

Régime d'injection : 50 cm³ par heure.

Heures	Chloralose injecté	Volume urinaire			N injecté	N total urinaire	N (urée + NH_3)	N créatinine	N créatine	N créatinique
		Total	Rein droit	Rein gauche						
8 h.	15									
11 h. - 12 h.		34	16	18		20,0	8,13	2,13	0,20	2,33
12 h. - 13 h.		54	25	29		17,4	7,35	1,89	0,20	2,09
13 h. - 14 h.		59	25	34		18,9	8,02	1,91	0,20	2,11
14 h. - 15 h.		42	18	24		17,2	7,07	1,91	0,20	2,11
15 h. - 16 h.		50	25	25	69,5	38,7	10,8	24,6	0,80	25,4
16 h. - 17 h.		20	8	12		30,3	8,8	19,9	1,1	21,0
17 h. - 18 h.		47	18	29		30,0	13,8	12,1	0,4	12,5
18 h. - 19 h		31	12	19		26,5	12,0	8,0	0,4	8,4
19 h. - 20 h.		49	24	25		29,0	13,0	6,0	2,0	8,0
20 h. - 21 h.		28	14	14		23,0	15,4	3,9	0,24	4,14
21 h. - 22 h.		22	11	11		23,2	15,3	4,05	0,18	4,23
22 h. - 23 h.		40	20	20		22,1	15,8	3,00	0,14	3,14
23 h - 24 h.		22	10	12		18,4	12,8	2,65	0,17	2,85
Eliminé entre 15 h. et 24 h. :								84,2	5,2	89,4
à défalquer : (moyenne horaire entre 11 h. et 15 h.) × 9 :								17,6	1,8	19,4
Eliminé du fait de l'injection :								66,6	3,4	70,0

TABLEAU IV.

Injection intrapéritonéale de *Créatine* au rat. Inanition protéique.

Date	Poids du sujet	Volume urinaire	N total urinaire	N α-aminé total	N urée	N NH_3	N allantoïne	N acide urique et bases puriques	N créatinine	N créatine	N créatinique
Rat 6. — MÂLE.											
Prépériode.											
8 III 1939....	218	29	72,0	7,6	25,0	6,6	19,6	3,40	2,80	0,40	3,20
9 — —	218	24							3,00	0,20	3,20
10 — —	216	30	69,6		18,3	5,45	21,6		3,10	0,10	3,20
11 — —	215	35							3,08	0,02	3,10
Moyennes quotidiennes..	35,4	1,9			10,8	3,0	10,3	0,85	3,00	0,18	3,18
Injection de *Créatine*.											
Injection, les 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 et 18 mars, à raison de *10,3 mg.* N par jour.											
12 III 1939....	212	31	77,6	8,4	18,4	6,0	20,4	2,03	2,97	6,15	9,12
13 — —	210	30							2,97	8,18	11,15
14 — —	—	30	83,3		21,0	5,8	16,5		2,85	8,65	11,50
15 — —	205	39							2,82	10,7	13,52
16 — —	—	32	79,2	7,6	20,2	5,4	17,0	2,45	2,81	11,92	14,73
17 — —	200	25							2,57	9,98	12,55
18 — —	—	22	74,0		22,6	5,8	18,1		2,73	9,34	12,07
19 — —	195	19							2,85	10,19	13,04
Moyennes quotidiennes..	39,3	2,0			10,3	2,6	9,0	0,56	2,82	9,39	12,21
Postprériode.											
20 III 1939....	192	21	54,8	8,04	20,0	5,2	15,6	2,40	2,57	0,81	3,38
21 — —	—	15							2,49	0,95	3,44
22 — —	190	16	55,8		21,4	5,0	17,1		2,81	0,08	2,89
23 — —	186	20							2,67	0,38	3,05
Moyennes quotidiennes..	27,6	2,01			10,3	2,55	8,4	0,60	2,63	0,55	3,19
Rat 6 *bis*. — (N injecté quotidien moyen : 7,4 mg.)											
Prépériode.....			37,2	—	23,6		6,84				
Créatine.....			41,8	—	21,4		6,40				
Postprériode....			32,6	—	16,6		6,15				

TABLEAU V.

Injection intrapéritonéale de *créatine* au rat. Inanition protéique.

Date	Poids du sujet	Volume urinaire	N injecté	N total urinaire	N créatinine	N créatine	N créatinique	Poids du sujet	Volume urinaire	N injecté	N total urinaire	N créatinine	N créatine	N créatinique
	Rat 7. — MÂLE							Rat 8. — FEMELLE.						
	Prépériode							Prépériode						
27 XI 1941	165	40			2,95	3,38	6,33	150	38			2,08	2,02	4,10
28 — —	160	30		236	2,40	3,30	5,70	147	33		156	1,80	0,86	2,66
29 — —	160	45			2,09	3,53	5,62	145	35			2,00	1,80	3,80
30 — —	155	37			2,50	1,94	4,44	143	35			1,71	0,79	2,50
Moyennes quotid.				59	2,48	3,04	5,52				39	1,90	1,37	3,27
	Injection de Créatine							Injection de Créatine						
1 XII 1941.....	157	45	6,32		2,62	4,50	7,12	140	42	6,32		1,87	7,13	9,00
2 — —	155	31	6,32		2,04	5,98	8,02	140	38	6,32		1,71	7,54	9,25
3 — —	152	50	6,32		2,77	6,25	9,02	142	45	6,32		1,80	8,00	9,80
4 — —	150	45	6,32	380	2,50	8,10	10,60	142	50	6,32	304	2,02	7,85	9,87
5 — —	152	50	6,32		2,70	7,90	10,60	140	43	6,32		1,95	7,92	9,87
6 — —	—	40	6,32		2,33	6,05	8,38	—	42	6,32		1,71	6,91	8,62
7 — —	147	48	6,32		2,54	7,56	10,10	137	42	6,32		1,75	8,00	9,75
8 — —	147	40	6,32		2,33	6,97	9,30	—	42	6,32		1,63	8,12	9,75
Moyennes quotid.			6,32	47,5	2,48	6,67	9,15			6,32	38	1,80	7,69	9,49
	Postpériode													
9 XII 1941	146	40			2,04	1,48	3,52	135	33			1,63	1,49	3,12
10 — —	146	38			1,96	1,79	3,75	—	—			1,46	0,85	2,31
11 — —	144	38		180	2,04	1,60	3,64	132	33		108	1,80	2,42	4,22
12 — —	142	30			1,90	1,92	3,82	132	38			1,20	1,76	2,96
Moyennes quotid.				45	1,99	1,69	3,68				27	1,52	1,63	3,15

TABLEAU VI.

Injection intrapéritonérale de *créatine* au rat. Alimentation azotée couvrant sensiblement le besoin.

Date	Poids du sujet	Volume urinaire	N injecté	N total urinaire	N créatinine	N créatine	N créatinique	Poids du sujet	Volume urinaire	N injecté	N total urinaire	N créatinine	N créatine	N créatinique
	Rat 9. — Mâle.							Rat 10. — Femelle.						
	Prépériode							Prépériode						
27 XI 1641	152	32			2,05	2,10	4,15	130	34			1,75	0,53	2,28
28 — —	150	40		250	2,05	0,96	3,01	125	40		160	1,47	0,43	1,90
29 — —	150	33			2,06	1,94	4,00	124	35			1,92	0,89	2,81
30 — —	148	46			2,10	0,82	2,92	120	35			1,54	0,27	1,81
Moyennes quotid.				62,5	2,06	1,46	3,52				40	1,67	0,53	2,20
	Injection de *Créatine*.							Injection de *Créatine*.						
1 XII 1941	145	41	3,80		1,96	3,54	5,50	125	42	6,32		1,75	5,25	7,00
2 — —	150	36	6,32		2,06	4,49	6,55	125	40	6,32		1,87	6,18	8,05
3 — —	145	45	6,32		2,10	5,70	7,80	123	40	6,32		1,66	6,84	8,50
4 — —	142	42	6,32	480	2,10	5,80	7,90	122	45	6,32	316	1,93	7,57	9,50
5 — —	142	46	6,32		2,21	5,43	7,64	123	44	6,32		1,87	7,75	9,62
6 — —	142	45	6,32		1,75	6,85	8,60	122	40	6,32		1,60	7,95	9,55
7 — —	142	40	6,32		2,30	8,10	10,4	120	35	6,32		2,10	7,15	9,25
8 — —	142	40	6,32		1,90	7,50	9,40	122	31	6,32		1,46	7,79	9,25
Moyennes quotid.			6,0	60	2,04	5,93	7,97			6,32	39,5	1,78	7,06	8,84
	Postprériode							Postprériode						
9 XII 1941	143	32			1,90	0,60	2,50	124	31			1,54	0,90	2,44
10 — —	—	—		242	1,60	1,06	2,76	—	—		156	1,60	0,90	2,50
11 — —	142	38			1,64	1,63	3,27	124	31			1,48	0,58	2,06
12 — —	143	37			1,46	0,91	2,37	123	30			1,54	1,23	2,77
Moyennes quotid.				60,5	1,65	1,06	2,71				39	1,54	0,90	2,44

TABLEAU VII.

Injection intrapéritonéale de *créatine* au rat. Alimentation azotée couvrant largement les besoins.

Date	Poids du sujet	Volume urinaire	N injecté	N total urinaire	N (urée + NH_3)	N (allantoïne et acide urique)	N créatinine	N créatine	N créatinique	N retenu	Gain de poids (g.)
Rat 11. — Femelle.											
Prépériode.											
30 XI	98	25		251	226	10,9	1,04	1,17	2,21	49	4
1 XII	101	18		263	229	10,0	1,07	1,26	2,33		
2 —	102	20		251	227	10,2	1,10	0,62	1,72	52	
3 —	102	20		263	237	10,2	1,05	1,11	2,16		
Moyennes quotidiennes..				254	230	10,3	1,06	1,04	2,10	34	
Injection de *créatine*.											
4 XII	104	30	32,2	270	215	9,3	1,30	29,9	32,2	43	10
5 —	106	22	16,3	260	205	9,2	1,10	17,6	18,7		
6 —	—	40	16,4	248	205	9,4	1,16	18,1	19,3	80	
7 —	108	34	16,5	226	196	7,3	1,28	18,1	19,4		
8 —	—	40	16,1	228	194	6,8	1,40	18,0	19,4	50	
9 —	105	32	16,1	258	224	11,4	0,86	16,3	17,2		
10 —	108	25	16,9	239	211	9,9	1,06	14,7	15,8	87	
11 —	—	13	16,9	290	240	11,2	1,19	19,5	20,8		
12 —	105	32	16,1	272	222	10,5	1,28	17,0	18,3		
13 —	108	35	16,1	266	216	10,3	1,28	17,5	18,8	17	
14 —	114	30	16,8	252	206	9,8	1,28	17,0	18,3		
Moyennes quotidiennes..			17,8	255	211	9,1	1,20	18,5	19,8	25	
Postpériode.											
15 XII	115	25		263	214	11,2	1,22	1,07	2,15	20	8
16 —	113	23		235	217	10,7	1,28	1,22	2,50		
17 —	—	27		228	199	6,6	1,10	1,08	2,18	39	
18 —	—	28		218	189	9,8	1,36	0,94	2,30		
19 —	126	28		208	180	6,0	1,70	0,20	1,90		
20 —	120	18		207	188	7,1	1,70	0,35	2,05	130	
21 —	123	29		207	184	—	1,60	0,50	2,10		
Moyennes quotidiennes..				233	196	8,5	1,42	0,77	2,19	27	

TABLEAU VIII.

Administration au rat, par voie intrapéritonéale et *per os*, de grandes quantités de créatine (N offert ou injecté : 35-45 mg. par jour).

Dates	Observations	Poids du sujet	Volume urinaire	N créatinine	N créatine	N créatinique	Poids du sujet	Volume urinaire	N créatinine	N créatine	N créatinique
		Alimentation azotée					Inanition protéique				
		Rat ♂, n° 12					Rat ♀, n° 14				
28 I		123	25	1,15	0,60	1,65	112				
29 —			28	1,10	0,87	1,97					
30 —			45	1,15	0,45	1,60		42	1,10	0,35	1,45
31 —			37	1,15	0,85	2,00		38	1,20	0,15	1,35
1 II		128	43	1,15	0,40	1,55	109	40	0,96	0,24	1,20
2 —			38	*1,79*	38,4	40,2		4	*1,51*	25,0	26,5
3 —	Créatine *per os*		38	*1,63*	18,4	20,0	101	28	*1,35*	21,7	23,1
4 —	les 1, 2, 3, 4 II		38	*1,63*	30,4	32,0		23	*1,35*	25,9	27,2
5 —		140	25	*1,72*	19,8	21,5		25	*1,37*	23,6	25,0
6 —			37	1,52	0,48	2,0		35	1,12	0,69	1,81
7 —			40	1,65	0,95	2,6	94	38	1,02	0,25	1,27
8 —			urine perdue					33	0,80	0,47	1,27
9 —			46	1,45	0,55	2,00		36	0,96	0,14	1,10
10 —		144	42	1,55	0,30	1,85	86	34	0,85	0,55	1,40
11 —			40	1,41	0,44	1,85		30	0,96	0,24	1,20
12 —		146	45	1,57	0,28	1,85	84	30	0,96	0,19	1,15
13 —	Créatine, injec-		25	1,45	0,70	2,15		25	*1,30*	31,9	33,2
14 —	tion. le 13 II.		28	*2,18*	32,1	34,3		25	1,07	0,36	1,43
15 —		152	42	1,45	1,15	1,60		26	0,96	0,31	1,27
16 —			40	1,34	0,81	2,15					
		Rat ♂ n° 13									
11 I											
12 —		144	42	1,54	0,87	2,41					
13 —			30	1,59	0,17	1,76					
14 —			20	1,59	0,23	1,72					
15 —			20	1,54	0,25	1,79					
16 —			31	1,66	0,27	1,93					
17 —	Créatine *per os*		15	*2,07*	20,6	22,7					
18 —	les 16, 17, 18, 19 I		8	*3,30*	34,4	37,7					
19 —			8	*6,16*	12,0	18,2					
20 —		142	40	*3,96*	19,6	23,5					

TABLEAU IX.

Expérience du 8 août 1939. Lapin 3. Femelle : 2.05 kg. Alimentation antérieure : fécule de pomme de terre et betterave depuis le 3 août.

Injection de liquide salin, et, entre 14 h. 30 et 15 h. 30, de *créatine*.

Régime d'injection : 80 cm³ par heure.

Heure	Chloralose injecté (cm³)	Volume urinaire : rein gauche (cm³)	Volume urinaire : rein droit (cm³)	Volume urinaire : total (cm³)	N injecté (mg.)	N total (mg.)	N urée + NH_3	N créatinine	N créatine	N créatinique
8 h.	12,5									
10 h. 30-11 h. 30		43	64	107		22,1	10,8	1,53	0,19	1,72
11 h. 30-12 h. 30		40	33	73		15,3	8,85	1,25	0,22	1,47
12 h. 30-13 h. 30		35	37	72		14,6	8,55	1,37	0,19	1,56
13 h. 30-14 h. 30		31	36	67		14,7	9,15	1,45	0,26	1,71
14 h. 30-15 h. 30		29	31	60	69,5	35,6	9,90	1,71	23,9	25,6
15 h. 30-16 h. 30		29	12	41		33,2	9,30	1,61	22,1	23,7
16 h. 30-17 h. 30 / 17 h. 30-18 h. 30		70	55	125		54,6	27,0	3,60	14,0	17,6
18 h. 30-19 h. 30		45	35	80		26,6	16,9	1,73	4,0	5,73
19 h. 30-20 h. 30		35	35	70		23,6	15,5	1,45	0,43	1,88
20 h. 30-21 h. 30	1	44	47	91		26,3	17,7	1,31	0,53	1,98
21 h. 30-22 h. 30	1	35	39	74		24,9	17,1	1,31	0,33	1,64
22 h. 30-23 h. 30	1	30	30	60		24,6	19,4	1,37	0,27	1,64
Eliminé entre 14 h. 30 et 23 h. 30.								14,23	65,56	79,77
à défalquer : (moyenne horaire entre 10 h. 30 et 14 h. 30) × 9								12,60	1,94	14,49
Eliminé du fait de l'injection :								1,6	63,7	65,3

TABLEAU X.

Expérience du 26 février 1942. Lapin 5. Mâle : 3,5 kg. Alimentation antérieure : fécule de pomme de terre depuis le 20 février.

Injection de liquide salin, et, entre 13 h. 30 et 14 h. 30, de *créatine.*

Régime d'injection : 50 cm³ par heure. Température de la salle : 10°, mais tombe rapidement après 18 heures et n'est plus que de 5 à 6° en fin d'expérience.

Heure	Chloralose injecté	Volume urinaire			N injecté	N total	N urée + NH_3	N créatinine	N créatine	N créatinique
		rein gauche	rein droit	total						
8 h.	25									
10 h. 30-11 h. 30		18	18	36		31,2	20,1	1,28	0,32	1,60
11 h. 30-12 h. 30		17	16	33		29,9	20,4	1,35	0,15	1,50
12 h. 30-13 h. 30		23	21	44		32,8	20,0	1,41	0,29	1,70
13 h. 30-14 h. 30		24	24	48	98,5	44,1	24,6	1,55	5,95	7,50
14 h. 30-15 h. 30		30	30	60		55,2	26,0	1,60	20,1	21,7
15 h. 30-16 h. 30		35	35	70		46,0	26,6	1,70	9,9	11,6
16 h. 30-17 h. 30	5	32	30	62		41,6	23,4	1,77	7,23	9,00
17 h. 30-18 h 30		36	34	70		40,6	26,0	1,82	5,43	7,25
18 h. 30-19 h. 30		35	28	63		41,0	24,4	1,85	5,19	7,04
19 h. 30-20 h. 30		37	20	57		36,6	24,2	1,41	3,09	4,50
20 h. 30-21 h. 30		34	16	50		38,6	22,6	1,27	3,53	4,80
21 h. 30-22 h. 30		35	15	50		36,0	19,2	1,32	3,13	4,45
22 h. 30-23 h. 30		30	20	50		31,0	19,5	1,30	3,06	4,36
Eliminé entre 13 h. 30 et 23 h. 30.								15,59	66,61	82,2
à défalquer : (moyenne horaire entre 10 h. 30 et 13 h. 30) × 10								13,46	2,53	16,0
Eliminé du fait de l'injection.								2,1	64,1	66,2

§ 3. — Discussion.

La manière dont l'excès d'azote éliminé par le Rat qui reçoit de la créatinine ou de la créatine, se distribue aux différentes formes azotées excrémentitielles est résumée dans le tableau XI. Le tableau XII, relatif au Rat et au Lapin, précise l'importance de la récupération en nature du corps administré et aide à conclure dans le problème de l'interconversion.

I. — Participation de l'azote de la créatine et de la créatinine a l'azote des déchets protidiques et puriques.

Qu'elles soient faites au niveau de la dépense endogène spécifique, quand celle-ci est sensiblement compensée ou quand elle est largement couverte, toutes les expériences montrent clairement que la créatinine et la créatine ne sont pas catabolisées en ammoniac ou en urée, qu'elles n'augmentent pas non plus le rejet d'azote aminé ou d'azote purique. (L'accroissement subi, chez le Rat 1, par l'ensemble des déchets protidiques, n'est pas le fait d'un catabolisme propre de la créatinine ; car il est à peu près égal à la quantité dont l'extra-N surpasse l'N injecté, car la créatinine administrée est tout entière récupérée).

Le catabolisme de la créatine et de la créatinine n'intéresse donc que les déchets du groupe créatinique.

II. — La participation de l'azote de la créatine et de la créatinine a la créatinurie et a la créatininurie : interconversion de deux corps.

1° *La créatinine.*

Elle est intégralement et immédiatement rejetée : dans nos essais, l'azote injecté un matin au Rat était déjà tout entier réapparu dans l'urine le lendemain matin. C'est pourquoi les expériences n'ont pas été prolongées au-delà de quatre ou cinq jours et pourquoi nous avons jugé utile d'en reproduire les résultats *in extenso ;* mais les exemples suivants montrent bien que la créatinine ne fait que passer dans l'organime :

Rat N°	1	2	3	4	5
N créatinine/24 h. dans la prépériode.....	2,85	2,54	1,82	1,99	1,70
N créatinine des 24 h. suivant la 1re injection..	5,54	6,40	5,70	5,30	5,55
N créatinine injecté	2.57	3,78	3,78	3,40	3,78
Extra N créatinine après 24 heures.....	2,69	3,86	3,88	3,31	3,85

Les expériences faites sur le Lapin conduisent aux mêmes résultats ; huit ou neuf heures après le début de l'injection, 95 p. 100 de la créatinine administrée (54,4 N et 69,5 N) ont été éliminés, la créatininurie n'est point encore tout à fait revenue à son niveau initial : dans un cas, elle est encore égale à 2,29 mg. N contre 1,70 environ, dans l'autre cas, à 2,65 mg. contre 1,90 environ.

Les pourcentages de récupération ne sont pas, chez le Rat, exactement de 100 p. 100 mais de 104 ; 96 ; 98 ; 94,7 et 95 p.

TABLEAU XI.

Participation de l'azote de la créatinine et de la créatine aux différentes formes azotées excrémentitielles (Rat).

Substance injectée	Rat	N injecté	Excès											
			N total	N des diverses formes azotées excrémentitielles	N des déchets protidiques				N des excreta puriques			N des excreta créatiniques		
					N α-aminé total	N NH_3	N urée	Total	N allantoïne	N acide urique + b puriques	Total	N créatine	N créatinine	Total
								Inanition protéique.						
	1	2,57	8,50	8,56	−0,15	4,6	0,4	5,0	0,4	−0,28	0,12	2,67	1,15	3,82
	2	3,78	−0,2	2,19		−2,0			−0,2			3,62	4,39	0,77
Créatine	3	3,78										3,69	−0,37	3,32
Injection								Alimentation azotée.						
	4	3,40	−3,8									3,22	0,06	3,28
	5	3,78	−1,0									3,58	0,23	3,81
								Inanition protéique.						
	6	10,3	8,3	8,18	0,05	−0,27	−0,17	−0,39	−0,35	−0,16	−0,51	0,01	9,02	9,03
	6 bis	7,4	6,9			−1,3			−0,1					
	7	6,32										0,25	4,30	4,55
Créatine	8	6,32										0,09	6,19	6,28
Injection								Alimentation azotée.						
	9	6,0	−1,5									0,19	4,67	4,86
	10	6,32	0									0,18	6,35	6,52
	11	17,8	12			−2			−0,3			0,04	17,7	17,7

TABLEAU XII.

Récupération, sous forme de composés créatiniques, de la créatine et de la créatine injectées au rat et au lapin.

Sexe	Sujet	N créatinique retrouvé en p. 100 de N injecté			Sujet	Excès de N créatinine en p. 100 de N créatinine quotidien normal	N créatinique retrouvé en p. 100 de N injecte			Gain de poids
		Total	Créatinine	Créatine			Total	Créatinine	Créatine	
	Créatinine				*Créatine*					
	Inanition protéique				Inanition protéique					
♂	Rat 1..	149	104	45	Rat 6..	0,4	87,6	0,1	87,5	
	— 2..	116	96	20	— 7..	10	72	4	68	
	Lapin 1..	98	95	3	Lapin 5..		66	2	64	
♀	Rat 3..	88	98	—10	Rat 8..	5	99,3	1,4	97,9	
	Lapin 2..	101	96	5	Lapin 3..		93,9	2,3	91,6	
	Alimentation azotée.				Alimentation azotée.					
♂	Rat 4..	96,4	94,7	1,7	Rat 9..	9,3	81	3,2	77,8	— 9
♀	Rat 5..	101	95	6	Rat 10..	10	100	0,03	100	— 7
					— 11..	0	100	0,3	100	+10

100. Chez le Lapin, l'on peut dire que, pour n'avoir pas attendu que l'élimination de la créatinine injectée soit terminée, l'on ne sait à combien les pourcentages de récupération trouvés (95 et 96) auraient été portés par une prolongation suffisante de l'expérience. Si l'on ajoute qu'une créatinurie supplémentaire a pu être observée chez les Rats 1 et 2, doit-on en conclure que de la créatinine s'est transformée en créatine ? Nous ne le croyons pas : la créatinurie supplémentaire venue chez les Rats 1 et 2 est trop forte pour être issue de la créatinine injectée, puisqu'elle porte l'extra-N créatinique total à 149 et 116 p. 100 de l'azote injecté. Les faibles déficits — 4 à 5 p. 100 — observés chez le Rat doivent être considérés comme des erreurs expérimentales et nous croyons plutôt à une sorte d'excitation exercée par la créatinine sur la créatinurie (Beard et Jacob [4].

Et nous conclurons notre étude sur la créatinine en disant qu'elle est un corps que l'organisme ne sait que rejeter, un produit de dégradation ultime.

2° *La créatine.*

Rat. — Les phénomènes que provoque l'administration de créatine au Rat ne sont pas exactement superposables à ceux qui ont été observés, sur l'Homme et sur le Chien, par BENEDICT et OSTERBERG, et autres auteurs.

La rétention décroissante de la créatine injectée s'observe, certes, mais avec plus ou moins de netteté. Nettement caractérisée dans les expériences c) et d), elle est à peine sensible chez les Rats 8 et 10, par exemple. Elle est plus marquée chez les mâles que chez les femelles, dans l'inanition protéique que lors d'une alimentation azotée. Au contraire de ce qui se passe chez l'Homme et le Chien, l'extracréatine urinaire ne reste pas constamment inférieure à la quantité de créatine injectée mais parvient toujours assez vite à l'égaler. Si bien que la rétention globale de créatine reste faible : elle est nulle chez les femelles 10 et 11, de 1 mg. chez la femelle 8 ; plus importante, mais encore médiocre chez les mâles, on la voit atteindre 10 à 16 mg. chez les sujets 6, 7 et 8.

Le Rat apparaît ainsi comme incapable de fixer de fortes quantités de créatine.

Du côté de la créatininurie, on constate les faits suivants :

Chez les Rats 6, 7, 8, 9 et 10, soumis au régime glucidique ou ingérant une alimentation par laquelle le besoin azoté est sensiblement couvert, les injections réitérées de créatine, faites à des doses égales à deux à trois fois l'excrétion créatinique totale, ne font pas varier la créatinine urinaire ou la font varier dans des proportions telles que l'on n'a pas le droit de les différencier d'oscillations spontanées ou d'erreurs expérimentales. Ainsi semble-t-on retrouver les phénomènes observés par BOLLMANN [7] sur le Chien nourri sans abondance d'azote.

Or, l'expérience faite sur le Rat ♀, n° 11, — dans laquelle le sujet est mis en mesure de faire de la rétention azotée et d'accroître son poids —, ne peut pas être homologuée aux expériences faites par le même auteur sur des Chiens bien nourris. Les quantités de créatine injectées sont considérables, équivalent à environ huit fois le rejet créatinique total noraml : 1°) à aucun moment, il n'y a rétention de créatine ; celle-ci se retrouve tout de suite tout entière dans les excreta créatiniques ; 2° la créatinine urinaire s'élève dès le lendemain de la première injection de créatine et, à la fin de la période d'injection, elle se trouve augmentée d'une quantité supérieure à celle qui correspondrait à l'acquisition de poids ; 3°) le niveau de la créatininurie con-

tinue son ascension après l'arrêt des injections, et il se trouve que sa valeur moyenne pendant la période fondamentale n'accuse aucune différence avec la moyenne de ses valeurs dans les pré- et postpériodes, cependant que l'excrétion journalière, par unité de poids, s'est nettement accrue. L'interprétation de l'expérience apparaît alors délicate : on ne sait si l'on n'a pas poursuivi l'expérience assez longtemps pour voir la créatininurie retomber ou si des modifications profondes se sont produites dans l'organisme qui ont intensifié le métabolisme créatinique (maturité sexuelle ?).

Les Rats 12, 13 et 14 (tableau VIII) fournissent des résultats plus nets. L'un est soumis au régime glucidique, les autres prennent une alimentation azotée qui couvre largement les besoins. A l'ingestion ou à l'injection de fortes quantités de créatine (35 à 40 mg. N par jour), ils répondent *immédiatement* par une extra-créatininurie notable, qui se manifeste quelques jours encore après l'interruption de l'ingestion de créatine et prévient ainsi l'hypothèse d'une intervention bactérienne intestinale.

Au total : l'introduction de créatine dans l'organisme du Rat peut être rapidement suivie d'une élévation de la créatinine urinaire ; il faut pour cela qu'elle porte sur des quantités considérables.

Lapin. — Deux expériences d'injection massive de créatine au Lapin montrent qu'une élévation de la créatininurie se manifeste (tableaux IX et X), certaine et *immédiate,* pendant les cinq heures qui s'écoulent après le début de l'injection ; elle est de 20 à 30 p. 100 environ.

	Lapin n° 3		Lapin n° 5	
	N créatinine rejeté —	Extra-N créatinine en p. 100 —	N créatinine rejeté —	Extra-N créatinine en p. 100 —
Moyenne horaire avant l'injection....	1,40	0	1,35	0
Pendant l'heure d'injection	1,71	22	1,60	11
Pendant la 1re heure après l'injection.	1,61	15	1,70	26
Pendant la 2e heure après l'injection.			1,77	31
Pendant la 3e heure après l'injection..	3,60	25		
Pendant la 4e heure après l'injection.			1,82	35
Pendant la 5e heure après l'injection..	1,73	23	1,85	37
Moy. horaire pendant les 6e et 7e et 8e heures parès l'injection.....	1,45 1,36	3,5 —2,9	1,41 1,30	4,4 —3,7

Unique, mais massive, une surcharge de créatine peut donc faire varier la créatinurie. Le fait que l'augmentation observée

coïncide exactement avec les heures pendant lesquelles de fortes quantités de créatine circulent dans l'organisme semble bien indiquer qu'elle traduit une transformation de la créatine en créatinine ; de plus, elle se présente exactement de la même façon dans les deux expériences citées, ce qui écarte l'idée d'une provocation à l'excrétion d'une créatinine sans rapport avec le métabolisme de la créatine injectée.

Certes, l'extra-créatinine recueillie correspond, dans l'un et l'autre cas, à une faible fraction de la créatine introduite, soit à 2 p. 100 environ chez les Lapins, et, à l'exception du sujet 13 pour qui une forte rétention d'urine s'est produite, à 1-2 p. 100 chez le Rat. Mais les expériences et les calculs de Hahn et Meyer [15] montrent qu'un taux de conversion aussi minime suffit à rendre compte de la créatininurie de l'homme ; on calculerait aisément qu'il peut en être de même de la créatininurie du Rat.

En fin d'analyse, les expériences faites sur le Rat et les expériences faites sur le Lapin, s'accordent pour faire de la créatinine un catabolite de la créatine. D'autres observations viendront (section III, chapitre II, p. 314) pour nous fortifier dans cette conviction. Il importe, toutefois de préciser que l'on ne saurait prétendre, en vertu des expériences faites et des calculs invoqués, que toute la créatinine urinaire provient de la créatine.

***

Si nous pouvons conclure que la créatinine est un catabolite de la créatine, élaboré dans l'organisme à un taux extrêmement faible, rien ne nous permet de préciser la nature des opérations de conversion, la forme sous laquelle se trouve la créatine quand elle entre en réaction. Le rôle que les travaux de Muraoka [19 *bis*], de Terroine et Nataf [26 *bis*] font reconnaître au système réticulo-endothélial dans la genèse de la créatinine semble bien indiquer que l'anhydridation de la créatine est, *in vivo*, autre chose qu'un phénomène purement physico-chimique ; mais il n'est pas absolument nécessaire, en l'état actuel de nos connaissances, de supposer des transformations nombreuses et complexes, ou de distinguer entre la créatine libre et la créatine liée, pour expliquer ce qui se passe quand on introduit, dans l'organisme, de la créatine ou des substances mères de créatine.

L'ampleur très faible de la conversion permet, en effet, de comprendre que de faibles quantités de créatine libre soient impuissantes à modifier la créatininurie de façon sensible : créa-

tine ingérée ou injectée à doses faibles ; créatine engendrée dans le métabolisme plus ou moins rapide de quantités forcément limitées de substances, somme toute, faiblement créatinogènes, comme c'est le cas pour l'ingestion de l'arginine, de l'histidine ou du glycocolle et pour l'ensemble des acides aminés déversés dans l'organisme avec les produits de digestion protéique ou libérés lors d'une dégradation endogène non spécifique (inanition, intoxications diverses, rupture de l'équilibre acide-base, surcharges hormonales...).

Il est également possible d'expliquer les phénomènes illustrés par des expériences comme celles faites par Benedict et Osterberg, ou par nos expériences personnelles.

L'aptitude des tissus à la fixation de la créatine est depuis longtemps autre chose qu'une hypothèse : dès 1912, Folin et Denis [13, 14] l'observent, importante, dans le muscle de Chat ; à la même époque, Myers et Fine [19 *ter*] la provoquent chez le Lapin par des injections répétées de créatine à faible dose ; et si Chanutin [10] a montré que l'administration prolongée de créatine au Rat enrichit certains organes en ce corps — le foie en particulier, le muscle très peu — mais ne modifie pas de manière appréciable le contenu de l'organisme total, nous avons précisément été à même de constater que le Rat appartient à une espèce animale capable de retenir seulement de faibles quantités de créatine.

D'autre part, supposant que la production de créatine endogène est réglée par le besoin de l'organisme en créatine, Hunter [16] a exposé comment un remplacement de la créatine endogène, usée et transformée en créatinine, par la créatine exogène, pourrait expliquer que toute la créatine qui ne réapparaît ni en nature, ni — apparemment — en créatinine, ne se retrouve que partiellement dans les différents organes. « If now the demand be wholly or partly supplied from external sources, it might be expected that production would diminish in an approximatively corresponding degree. In such a case the apparent disappearance of retained creatine might mean nothing more than that it was taking the place of an endogenous quota no longer needed, and therefore no longer produced. A simple substitution of this kind would have the further consequence, that more of the urinary creatinine than was directly apparent would be derived from the creatine ingested ; so that the usual method of calculation would at once underestimate the proportion of creatine changed to creatinine, and overestimate the amount retained ».

On pourra donc imaginer ainsi le devenir de la créatine exogène :

Une certaine quantité en est transformée en créatinine, au lieu et place de créatine endogène ; ce faisant, elle réduit la genèse de créatine endogène, épargne peut-être les protéines tissulaires et facilite la formation de tissus quand celle-ci est rendue possible par l'alimentation, mais elle n'augmente pas la créatinine urinaire.

Les différents organes captent le reste, selon leur aptitude propre, et, au fur et à mesure de leur saturation, laissent des quantités croissantes de créatine circuler dans l'organisme, aller aux tissus capables d'opérer la conversion en créatinine et finalement, s'éliminer en nature ou sous forme de créatinine. Enfin, une désaturation progressive pourrait être à l'origine de la régression lente subie par la créatininurie après la cessation de l'administration de créatine.

Et il n'est plus rien d'étonnant dans les comportements respectifs de l'Homme et du Chien d'une part, du Rat d'autre part. Chez les premiers, qui sont capables d'emmagasiner la créatine, l'extracréatininurie apparaît après un temps de latence ; chez le dernier, qui retient mal la créatine, dont les tissus semblent être normalement à peu près saturés de créatine, il est nécessaire de forcer le sang à véhiculer ce corps en quantités considérables pour faire venir un supplément de créatinine dans l'urine.

§ 4. — Conclusions.

L'administration — le plus souvent en injection intrapéritonéale, quelquefois *per os* — de créatinine et de créatine à des Rats soumis soit à l'inanition protéique, soit à un régime couvrant largement les besoins ;

L'injection intraveineuse de doses massives de créatine ou de créatinine, faite à des Lapins dont la sécrétion rénale était régularisée et entretenue par une injection saline poussée de manière continue dans la veine jugulaire, nous ont montré que :

1° la créatinine est un produit terminal du métabolisme azoté ; elle n'engendre ni déchets protidiques (NH_3, urée, acides aminés), ni déchets puriques (allantoïne, corps puriques), ni créatine, et passe tout entière dans l'urine.

2° la créatine ne subit ni catabolisme protidique ni catabolisme purique.

3° l'aptitude du Rat à retenir la créatine est fort médiocre,

elle est, même, nulle chez les femelles ; avec la répétition des injections de créatine, l'extra-créatinurie parvient toujours rapidement à égaler la quantité de créatine administrée.

4° l'administration de créatine ne modifie la créatinine urinaire chez le Rat que si elle est faite à des doses considérables, supérieures au quadruple de l'excrétion créatinique totale normale.

5° une injection de créatine, unique mais massive, suffit à élever immédiatement, dès la première heure, la créatininurie du Lapin.

6° la créatinine est un catabolite de la créatine.

BIBLIOGRAPHIE.

1. Ando (R.). — Ricerce sulla natura del processo di transformazione della creatina in creatinina nell'organismo. *Arch. fisiol.*, 1922, **20**, 225-235.
2. Beard (H. H.). — A comparison of the effect of parenteral injection or ingestion of sarcosine versus glycine, with and without urea upon creatinine-creatine excretion in the rat an man. *J. of biol. Chem.*, 1940, **133** ; Proc. VIII.
3. Beard (H. H.), Espenan (J. K.), Koven (A. L.) and Pizzolato (P.). — Further observations upon the biological relationship bewhen creatine and creatinine in relation to water, salt and phosphate metabolism. *J. of biol. Chem.*, 1940, **133** ; Proc. X.
4. Beard (H. H.) and Jacob (E. J.). — Creatine-Creatinine metabolism and the hormones. Effect of parenteral injection of the sex hormones, with and without saline and creatinine, upon the creatine-creatinine excretion in the - days castrate rat. *Endocrinology*, 1940, **26**, 1068-1070.
5. Beard (H. H.), Koven (A. L.) and Pizzolato (P.). — The biological relation of creatine and creatinine. *J. of biol. Chem.*, 1939, **128** ; Proceeding VIII.
6. Benedict (S. R.) and Osterberg (E.). — Studies in creatine and creatinine metabolism. V. The metabolism of creatine. *J. of biol. Chem.*, 1923, **56**, 229-252.
7. Bollmann (J. L.). — The influence of protein metabolism on the conversion of creatine into creatinine. *J. of biol. Chem.*, 1929, **85**, 169-177.
8. Burns (D.) and Orr (J. B.). — The influence of flesh-feeding on urinary creatinine. *Biochem. J.*, 1916, **10**, 495-503.
9. Chanutin (A.). — The fate of creatine when administered to man. *J. of biol. Chem.*, 1926, **67**, 29-41.
10. Chanutin (A.). — A study of the effect of creatine on growth and its distribution in the tissues of normal rats. *J. of biol. Chem.*, 1927, **74**, Proceeding XXI-XXII ; **75**, 549-557.
11. Cox (G. J.) and Rose (W. C.). — Can purines, creatinine or creatine replace histidine in the diet of purposes of growth ? *J. of biol. Chem.*, 1926, **68**, 769-780.
12. Folin (O.). — The chemistry and biochemistry of kreatin and kreatinin. *Festschr. f. olaf. Hammarsten.* III. *Upsala*, 1906.

13. Folin (O.) and Denis (W.). — Protein metabolism from the standpoint of blood and tissue analysis III. Further absorption experiments with special reference to the behaviour of creatine and creatinine and to the formation of urea. *J. of biol. Chem.*, 1912, **12**, 141-162.
14. Folin (O.) and Denis (W.). — Protein metabolism from the standpoint of blood and tissue analysis VII. An interpretation of creatine and creatinine in relation to animal metabolism. *J. of biol. Chem.*, 1914, **17**, 493-502.
15. Hahn (A.) und Meyer (G.). — Ueber die gegenseitige Umwandlung von Kreatin und Kreatinin III. Die Bestimmung von kreatinin und Kreatin im Blutserum. *Z. biol.*, 1922, **76**, 247-256. IV. Die Entstehung von Kreatinin im organismus. *Z. biol.*, 1923, **78**, 91-118.
16. Hunter (A. H.). — Creatine and creatinine. *Monographs on biochemistry*. Longmans, Green et Cie, Londres, 1928.
17. Af. Klerker (K. O.). — Zur Frage der Kreatin-und Kreatininausscheidung bei Menschem., *Beitr. chem. Physiol.*, 1906, **8**, 59-61.
18. Lefman (G.). — Beiträge zum Kreatininstoffwechsel. *Z. f. physiol. Chem.*, 1908, **57**, 476-514.
19. Mellanby (E.). — Creatin and creatinin. *J. physiol.*, 1908, **36**, 447-487.
19 *bis*. Muraoka (S.). — Kreatinsstoffwechsel bei Blockierung des Reticuloendothelialsystems. *Nagasaki Igakkai Zassi*, 1932, **10**, 763 (d'après *Ber. d. ges. Physiol.*).
19 *ter* Myers (V. C.) and Fine (M. S.). — The influence of the administration of creatine and creatinine on the creatinine content of muscle. *J. of biol. chem.*, 1913, **16**, 169-186.
20. Myers (V. C.), Fine (M. S.). — The influence of the administration of creatine and creatinine. VII. The fate of creatine when administered to man. *J. of biol. Chem.*, 1915, **21**, 377-381.
21. Myers (V. C.), Fine (M. S.). — The influence of the administration of creatine and creatinine. X. The relationship between creatine and creatinine in autolysing tissue. *J. of biol. Chem.*, 1915, **21**, 583-599.
22. Paton (D. N.). — Presidential address to the Physiological Section. *Rept. Brit. Ass. Adv. Sci.*, 1919, 294-307 (in Hunter).
23. Reisser (O.). — Beiträge zur Physiologie des Kreatins. *Z. f. physiol. Chem.*, 1922, **120**, 189-206.
24. Rose (W. C.), Dimmitt (F. W.). — Experimental studies on creatine and creatinine. VII. The fate of creatine and creatinine when administered to man. *J. of biol. Chem.*, 1916, **26**, 345-353.
25. Rose (W. C.), Ellis (R. H.), Helming (O. C.). — The transformation of creatine into creatinine by the male and female human organism. *J. of biol. Chem.*, 1928, **77**, 171-184.
26. Terroine (E. F.). — Créatine et créatinine. Revue annuelle « *Physiologie* » 1938, Hermann, Paris.
26 *bis*. Terroine (E. F.) et Nataf (B.). — Les agents exécutants du métabolisme azoté. I. Le système réticulo-endothélial. *Ann. Physiol. et Physicochim. biol.*, 1938, **14**, 145-181.
27. Towles (C.) and Voegtlin (C.). — Creatine and creatinine metabolism in dogs during fasting, with special reference to the function of the liver. *J. of biol. Chem.*, 1912, **10**, 479-497.
28. Wolff (C. G. L.) and Shaffer (P. A.). — Protein metabolism in cystinuria. *J. of biol. Chim.*, 1908, **4**, 439-472.

SECTION III.

Origine protidique partielle des composés puriques et créatiniques rejetés par l'urine des Mammifères.

INTRODUCTION.

L'observation directe de certains phénomènes vitaux montre de façon formelle que les protides peuvent être générateurs de purines et de subtances créatiniques.

On sait, depuis MIESCHER, que le Saumon en période de frai assure le complet développement de ses glandes génitales sans le secours d'aucune alimentation, rien qu'en empruntant à ses masses musculaires.

De son côté, avec les œufs isolés, — poule, bombyx, truite... —, l'ontogénèse offre le tableau de l'embryon qui élabore des noyaux puriques et des composés créatiniques sans pouvoir puiser ailleurs que dans les réserves ovulaires, dont la fraction azotée, essentiellement protidique, ne contient que l'infime quantité d'azote purique apportée par les nucléines du germe et se trouve dépourvue d'azote créatinique.

Enfin, la preuve péremptoire que le jeune mammifère sait former des purines corporelles et urinaires, ainsi que des composés créatiniques est le fait, montré par ROSE, qu'une croissance normale est permise par une alimentation synthétique, constituée seulement de substances ternaires jointes aux dix acides aminés reconnus indispensables.

Mais, hors la fonte musculaire, hors les processus anaboliques nettement caractérisés, il ne s'impose pas avec la même évidence que des purines et des corps créatiniques naissent des protides. En particulier, les opinions divergent assez à propos du catabolisme exogène et des métabolismes protidiques endogènes pour que l'utilité d'expériences nouvelles nous soit apparue. Sur ces deux points, nous avons effectué des recherches qui sont exposées dans deux chapitres constituant la section III, sous le titre général suivant : « Origine protidique partielle des composés puriques et créatiniques rejetés par l'urine des mammifères. »

CHAPITRE I.

De la réalité d'une formation de composés puriques dans le catabolisme protidique exogène.

§ 1. — Objet du travail.

De nombreuses expériences ont été faites dont l'objet était la démonstration d'une genèse purique dans le catabolisme protéique du mammifère. Elles procèdent toutes d'une même idée, naturelle d'ailleurs, qui est la recherche d'une relation entre l'azote protidique ingéré et l'azote purique rejeté.

Pour conclure par l'affirmative, on a souvent invoqué les variations horaires de l'excrétion urique qui, d'après Marès [14], d'après Hopkins et Hope [8], suivraient la prise d'un repas protéique constitué par de la viande ou, pour prévenir l'objection d'un apport exogène de noyaux puriques, par du blanc d'œuf et du lait. Consistant en une ascension plus brève et plus précoce que celle de l'urée, ces variations pourraient, en effet, indiquer une libération particulièrement facile d'acides aminés précisément aptes à engendrer des purines, si Smetanka [19] n'avait montré qu'elles ne sont pas le fait du seul repas protéique mais peuvent tout aussi bien s'observer après l'ingestion de miel, et si, à leur tour, Terroine et Firdman [21] n'avaient réussi à les supprimer en maintenant constante la diurèse.

Considérons alors les expériences au cours desquelles on a dressé le bilan quotidien des matières rejetées, et laissons de côté celles qui sont entachées d'équivoque, parce que l'ingestion des corps puriques et celle des matières protéiques y variaient simultanément, pour ne retenir que celles dont la conception et l'exécution sont également bonnes. On se trouve devant une accumulation de faits contradictoires au prime abord, mais d'où certaines notions, le rôle joué par certains facteurs, finissent par se dégager et par désigner assez sûrement les con-

ditions dans lesquelles il est bon de se placer pour que varie l'excrétion purique quand varie l'importance de la dégradation protéique.

L'âge importe au premier chef. La production de corps puriques à partir des albumines totales semble bien avoir été le plus fréquemment, en tout cas, le plus nettement observée chez l'être jeune ; et considérer l'âge des sujets aide sans aucun doute à mettre de la clarté sur les faits observés quand, dans un but d'analyse plus fine, on ne s'est plus tenu à l'étude un peu grossière de la molécule albuminoïde entière mais s'est adressé à des acides aminés, spécialement à l'arginine et à l'histidine (voir pages 72, 128). La condition d'âge étant satisfaite, c'est la manière dont l'expérience est conçue et réglée qui joue : confronter les excrétions puriques déterminées par deux régimes protéiques de richesse différente n'est pas toujours suffisant ; en constatant, chez le Porc, que la grandeur de l'excrétion purique est bien commandée par l'importance du catabolisme protéique exogène, mais qu'elle s'élève de moins en moins au fur et à mesure que s'accroît celle-ci, Terroine, Giaja et Bayle [20] ont bien montré qu'on se donne la meilleure chance quand on choisit pour régime de référence le régime le plus pauvre en azote, c'est-à-dire le régime de jeûne protéique ; et ainsi s'explique aisément que certains auteurs (Hess et Schmoll [6], Burian et Schur [2], Siven [18], Mac Leod et Haskins [13]) aient nié la relation que bon nombre d'autres (Hirschtein [7], Raiziss, Dubin et Ringer [16], Rose [17], Terroine, Giaja et Bayle [20]) reconnaissent devoir exister entre l'apport protéique alimentaire et la quantité des excreta puriques.

Mais, s'il peut être établi sans conteste que l'ingestion de matières protéiques, d'acides aminés particuliers, est suivie par une augmentation de l'azote purique urinaire, est-ce à dire nécessairement que celui-ci tire, en partie, son origine des protides dégradés ?

De multiples hypothèses ont été formulées, et aucune définitivement réfutée, d'après lesquelles on n'observerait qu'un effet secondaire, indirect, de la digestion et de l'absorption des substances ingérées. Les matières protéiques, qui seraient les agents les plus efficaces de l'excitation glandulaire (Mendel et Stehle [15]), provoqueraient une usure plus intense des glandes digestives et entraîneraient ainsi l'augmentation de la dégradation nucléinique ; de plus, leur digestion serait accompagnée d'une forte leucocytose (Horbaczewski [9]). Par ailleurs,

en accord avec la conception de l'action dynamique spécifique exprimée par Lusk, les acides aminés introduits au cours de l'absorption provoqueraient une excitation générale du métabolisme et, par là même, une usure plus grande de tous les constituants cellulaires (Lewis, Dunn et Doisy [12], Rose [17]) ; enfin, tout comme l'introduction de glucides (Umeda [23], Lewis et Corley [10]), mais à un degré plus élevé, l'introduction d'acides aminés aurait pour effet d'activer la sécrétion rénale et de faire rejeter au dehors des composés puriques qui s'accumulent dans le sang et les tissus à la faveur du jeûne (Lennox [11]) ou d'une alimentation grasse exclusive (Harding, Allen, Eagles et van Wyck [5]).

Ainsi, pour s'autoriser à conclure à la réalité de la genèse purique au cours du métabolisme protéique exogène, il faut échapper à l'objection d'une action indirecte possible, exercée soit par les matières protéiques ingérées sur le tube digestif, soit par les acides aminés véhiculés dans le sang sur le métabolisme intime ou la sécrétion rénale ; il faudrait faire varier l'intensité de la dégradation protéique, mais elle seulement, cependant que demeureraient inchangées la quantité et la nature des matières protidiques ingérées, par conséquent la quantité et la nature des produits de digestion qui pénètrent dans l'organisme et y circulent.

Or, il est possible de faire face à cette double obligation en mettant à profit l'observation suivante, faite par Terroine et M^me^ Mahler-Mendler [22] au cours de leur étude sur le métabolisme azoté du jeune : en supprimant simplement les matières minérales d'une ration abondante, riche en protides, on réduit considérablement la rétention azotée qu'elle permet ; on voit ainsi, dans une expérience, le rejet azoté passer de 4,6 g. à 8 g. malgré une ingestion invariable de 12 g. N sous forme de caséine. Il en résulte que pour une même quantité d'albumine ingérée et digérée, pour une même quantité des mêmes acides aminés entrant dans l'organisme, la quantité d'azote rejeté sous forme de produits excrémentitiels divers est seule modifiée, qu'elle est rendue plus grande quand les matières minérales n'entrent point dans la composition de la ration et qu'établir un lien vrai entre la valeur de l'excrétion purique et celle du catabolisme protidique peut alors être tenté en cherchant si le surplus d'azote total rejeté dans la période sans sels comprend un surplus d'azote sous forme d'allantoïne et de corps puriques.

C'est à quoi nous avons tâché. Tracé par ce qui précède notre plan de travail peut ainsi se résumer :

— administrer à des Porcelets une alimentation très abondante, de valeur énergétique constante, riche en une matière albuminoïde dont ne changeront ni la nature ni le taux, tantôt privée de sels et tantôt contenant en quantités suffisantes tous les éléments minéraux nécessaires pour assurer une rétention maxima ;

— rechercher si, à la diminution de rétention azotée et à l'augmentation corrélative d'excrétion azotée urinaire qu'entraîne la suppression des sels, correspond une augmentation d'excrétion de l'azote purique total ;

afin d'apporter une preuve nouvelle en faveur de la formation de purines dans le catabolisme protidique exogène.

§ 2. — **Résultats expérimentaux et discussion.**

Les expériences portent sur des sujets en période de croissance très active, Porcelets pesant de 12 à 20 kg. Elles comportent plusieurs périodes que l'absence ou la présence de sels (10 g. de mélange salin) distinguent entre elles. L'azote est apporté par une albumine de haute valeur biologique, la caséine, en quantité aussi peu variable que possible et très supérieure à celle que l'animal peut retenir dans les conditions les plus favorables. Dans chaque expérience, la quantité d'eau qui sert à la préparation de l'alimentation est la même chaque jour ; elle est largement mesurée, pour qu'une élimination parfaite des déchets soit assurée et pour que des variations de l'excrétion purique ne pussent être observées qui seraient dues à de simples variations du volume urinaire (cf Establier et Kayser [3, 4]).

Trois expériences ont été faites ; leurs résultats sont consignés dans les tableaux I, II et III. La discussion de la question posée peut être facilement poursuivie grâce à la réunion, dans le tableau IV, des valeurs moyennes correspondant à chaque période expérimentale mais calculées en n'utilisant que les valeurs quotidiennes trouvées quand, après un temps plus ou moins long, un régime régulier d'excrétion a fini par s'installer.

L'examen des valeurs réunies dans le tableau IV permet une conclusion franche : à l'augmentation d'excrétion azotée, qui s'observe pendant la période d'alimentation sans sels, correspond toujours une augmentation importante de l'excrétion purique totale, portant à la fois sur l'allantoïne et l'ensemble des bases et de l'acide urique. Et il ne s'agit point de petites quantités, imputables à des erreurs expérimentales : le même phénomène

s'observe dans tous les essais et l'on peut noter pour la seule allantoïne, une augmentation de 28 p. 100 dans l'expérience I, 33 p. 100 dans l'expérience II, et 13 p. 100 dans l'expérience III.

Net de par les valeurs moyennes, le fait est plus frappant encore si l'on analyse le détail de certaines périodes expérimentales longues. Chez le Porc N° 2, par exemple, l'excrétion azotée totale augmente lentement et à peu près régulièrement pendant les huit premiers jours de la période sans sels, passant de 4,66 à 10,10 ; dans le même temps, l'excrétion purique totale suit une marche rigoureusement parallèle et, partie de 213 mg. N, aboutit à 600 mg. environ.

TABLEAU I.

Porc N° 1.

Date	Urine (cm³)	Rétention azotée (g.)					Excrétion purique (mg.)		
		N alimentaire	N urinaire	N fécal	N total rejeté	N retenu	N allantoïne	N (bases puriques + acide urique)	N des excreta puriques
Première période. — Ration *avec* sels. Poids : au début, 16 kg. ; à la fin, 19 kg.									
9 I 1929.....	1440	11,8	2,51		2,51	9,29	171		
10 — —	1980	12,3	2,82		2,82	9,48	230		
11 — —	1765	12,4	3,39		3,39	9,01	229		
12 — —	1465	14,6	3,68		3,68	10,9	190		
13 — —	1960	13,2	3,91		3,91	9,29	207	20	227
14 — —	1675	12,8	3,32		3,32	9,48	249	17	266
15 — —	1775	11,2	4,06		4,27	6,93	272	31	303
16 — —	1535	11,2	3,63	0,21	3,63	7,57	201	64	265
Moy. quotidiennes des 4 derniers jours.	**1765**	**12,1**			**3,54**	**8,35**	**233**	**33**	**263**
Deuxième période. — Ration *sans* sels. Poids : au début et à la fin, 19 kg.									
17 I 1929.....	2005	11,7	5,35		5,35	6,35	276	63	339
18 — —	1450	11,7	4,78		4,78	6,92	204	80	284
19 — —	1720	13,2	5,25	0,36	5,61	7,59	246	54	300
20 — —	1740	13,4	6,38		6,38	7,02	292	54	346
21 — —	1710	13,2	5,39		5,39	7,81	296	54	350
22 — —	1380	13,2	6,69		6,69	6,51	340	43	383
23 — —	1710	13,6	8,25		8,25	5,35	338	50	358
24 — —	1410	12,3	8,19		8,19	4,11	260	47	307
Moy. quotidiennes.	**1640**	**12,5**			**6,32**	**6,18**	**281**	**55**	**333**

TABLEAU II.

Porc N° 2.

Date	Urine (cm³)	Rétention azotée (g.)					Excrétion purique (mg.)		
		N alimentaire	N urinaire	N fécal	N total rejeté	N retenu	N allantoïne	N (bases puriques + acide urique)	N des excreta puriques
Première période. — Ration *sans* sels.									
28 I 1929.....	1710	12,1	4,65		4,65	7,45	189	24	213
29 — —	1780	12,0	4,95		4,95	7,05	236	43	279
30 — —	1890	12,0	5,88		5,88	6,12	246	99	345
31 — —	2120	11,4	6,11		6,11	5,29	305	81	386
1 II —	2235	11,4	6,88		6,88	4,52	290	70	360
2 — —	1890	13,1	7,64		7,64	5,46	288	105	393
3 — —	1985	13,1	8,31		8,31	4,79	340	139	479
4 — —	1435	13,5	10,10		10,10	3,40	458	126	584
5 — —	1950	13,5	9,79		9,79	3,71	466	204	670
6 — —	2300	13,1	9,63		9,63	3,47	449	249	698
Moy. quotidiennes des 3 derniers jours..	**1895**	**13,4**			**9,84**	**3,53**	**458**	**192**	**650**
Deuxième période. — Ration *avec* sels.									
7 II 1929.....	2000	13,1	9,35		9,35	3,75	402	175	577
8 — —	1685	13,1	8,39		8,39	4,71	366	82	448
9 — —	2200	13,1	8,03		8,03	4,97	442	154	596
10 — —	2200	13,2	7,59		7,59	5,61	465	77	542
11 — —	2030	13,2	7,54		7,54	5,66	407	85	492
12 — —	2320	13,2	6,29		6,29	6,91	399	122	521
13 — —	2320	13,2	4,69		4,69	8,51	272	57	329
14 — —	1615	11,5	5,81		5,81	5,69	354	70	424
15 — —	2220	11,5	6,25	0,32	6,57	4,93	397	66	463
16 — —	2120	13,2	6,58		6,58	6,62	379	54	433
17 — —	1970	13,2	5,19		5,19	8,01	384	124	508
18 — —	1180	12,8	5,75		5,75	7,05	270	107	377
Moy. quotidiennes des 6 derniers jours..	**1765**	**12,7**			**5,84**	**6,80**	**350**	**87**	**437**

TABLEAU III.

Porc N° 3. Poids : au début, 12,5 kg. ; à la fin, 18 kg.

Date	Urine (cm³)	Rétention azotée (g.)					Excrétion purique (mg)		
		N alimentaire	N urinaire	N fécal	N total rejeté	N retenu	N allantoïne	N (bases puriques + acide urique)	N des excreta puriques
Première période. — Ration *sans* sels.									
13 V 1929	1550	12	6,19		6,19	5,81	424	26	450
14 — —	1620	12	6,64		6,24	5,36	434	50	484
15 — —	1650	12	6,93		6,93	5,07	484	44	528
16 — —	1750	12	6,93		6,93	5,07	504	53	557
Moy. quotidiennes..	**1655**	**12**			**6,67**	**5,33**	**461**	**43**	**504**
Deuxième période. — Ration *avec* sels.									
17 V 1929	1500	12	7,51	0,51	8,02	3,98	431	56	487
18 — —	1670	12	7,25	0,25	7,50	4,50	443	—	—
19 — —	2000	14	7,09	0,28	7,37	6,63	543	77	620
20 — —	1700	12	4,14		4,14	7,86	431	63	494
21 — —	2000	12	5,54		5,54	6,46	434	28	462
22 — —	1650	10	4,07		4,07	6,93	400	25	425
23 — —	1690	10	3,62		3,62	6,38	400	35	435
24 — —	2100	12	5,49		5,49	6,51	424	110	534
25 — —	1900	12	5,23		5,23	6,77	404	56	460
26 — —	1700	12	5,23		5,23	6,77	384	45	429
27 — —	1640	10	3,84		3,84	6,16	408	56	464
28 — —	1370	10	4,62		4,62	5,38	413	43	456
29 — —	1870	12	4,04		4,04	7,96	443	56	499
30 — —	1700	12	4,00		4,00	8,00	341	43	384
31 — —	1380	12	4,68		4,68	7,32	394	70	464
Moy. quotidiennes des 12 derniers jours.	**1725**	**11,3**			**4,54**	**6,79**	**408**	**54**	**462**
Troisième période. — Ration *sans* sels.									
1 VI 1929	2120	12	4,82		4,82	7,18	411	105	506
2 — —	1780	12	4,85		4,85	7,15	344	140	480
3 — —	2170	12	7,20		7,20	4,80	468	140	608
4 — —	1320	12	5,78		5,78	6,22	482	76	558
5 — —	2370	12	6,22		6,22	5,78	400	53	453
6 — —	1580	12	5,66		5,66	6,34	350	30	380
7 — —	1580	12	7,94		7,94	4,06	468	72	530
8 — —	1600	12	8,38		8,38	3,62	460	—	—
9 — —	1580	12	7,89		7,89	4,11	450	—	—
Moy. quotidiennes des 3 derniers jours..	**1585**	**12**			**8,07**	**3,89**	**459**	—	—

Ainsi, pour nous, l'allantoïne et les corps puriques de l'urine proviennent bien, pour une part, de la dégradation des matières protéiques ou, tout au moins, de la dégradation d'éléments protidiques, présents, en particulier, dans la caséine. Le chercheur qui entreprend *in vivo* une étude de métabolisme purique doit garder ce fait présent à l'esprit et avoir mesuré les conséquences d'un apport protidique exogène éventuel avant d'établir la composition d'une ration.

TABLEAU IV.

Nature de la période	N ingéré	N rejeté	Volume urinaire	N allantoïne	N bases puriques + acide urique	N excreta puriques
Porc N° 1.						
Alimentation avec sels...	12,1	3,54	1735	233	33	263
— sans — ...	12,5	6,32	1640	281	55	333
Différence	+0,4	+2,78		+ 48	+ 22	+ 68
Porc N° 2.						
Alimentation avec sels ..	12,7	5,84	1765	350	87	437
— sans — ...	13,4	9,84	1895	458	192	650
Différence	+0,7	+4,00		+108	+105	+213
Porc N° 3.						
Alimentation avec sels...	11,3	4,54	1725	408	54	462
— sans — ... (moyenne des pré-et post-périodes)	12,0	7,37	1620	460	—	—
Différence	+0,7	+2,83		+ 52	—	—

§ 3. — Conclusions.

La suppression des éléments minéraux d'une ration abondante, riche en une matière albuminoïde efficace (caséine), permet, en diminuant considérablement la rétention azotée, de faire varier la grandeur du catabolisme protidique sans faire varier ni la quantité de matière albuminoïde ingérée et digérée, ni la quantité ou la nature des acides aminés pénétrant dans l'intimité de l'organisme.

Dans ces conditions, une augmentation de l'excrétion puri-

que va de pair avec l'accroissement de l'excrétion azotée totale.

C'est donc que l'azote protidique exogène est bien un générateur de composés puriques.

BIBLIOGRAPHIE.

1. Brugsch und Schittenhelm. — Zur Frage der Herkunft der endogenen Harnsäure und ihrer Beziehung zur Verdauung. *Z. f. exp. Path. und Ther.*, 1907, **4**, 761-768.
2. Burian (R.) und Schur (H.). — Ueber die Stellung der Purinkörper im menschlichen Stoffwechsel. *Pfluger's Arch.*, 1900, **80**, 241-243.
3. Establier Y Costa (A.). — Hyperallantoïnurie dans les polyuries provoquées et le diabète insipide chez l'Homme. *C. R. Ac. Sc.*, 1929, **186**, 650-652.
4. Establier Y Costa et Kayser (Ch.). — Sur les effets de la piqûre du quatrième ventricule : hyperallantoïnurie et troubles de la régulation thermique. *C. R. Ac. Sc.*, 1929, **185**, 1310-1312.
   Analyse du mécanisme de l'hyperallantoïnurie observée après la piqûre du quatrième ventricule. *C. R. Ac. Sc.*, 1929, **186**, 535-537.
   L'hyperallantoïnurie et l'existence d'un centre organovégétatif du métabolisme des purines. *Ann. Physiol. et Physicochim.*, 1929, **5**, 370-391.
5. Harding (V. J.), Allen (K. D.), Eagles (B. A.) and Van Wyck (H. B.). — The effect of high fat diets on the content of uric acid in blood. *J. of biol. Chem.*, 1925, **63**, 37-53.
6. Hess und Schmoll. — Ueber die Beziehungen der Eiweiss und Paranucleinsubstanzen der Nahrung zur Alloxurkörperausscheidung im Harn. *Arch. für exp. Path. und Pharm.*, 1896, **37**, 243-252.
7. Hirschtein. — Die Beziehungen der endogenen Harnsäure zur Verdauung. *Arch. für exp. Path. und Pharm.*, 1907, **57**, 229-240.
8. Hopkins (F. G.) and Hope (W. B.). — On the relation of uric acid excretion to diet. *J. of Physiol.*, 1898, **23**, 271-295.
9. Horbaczewski (J.). — Beiträge zur Kenntnis der Bildung der Harnsäure und der Xanthinbasen, sowie der Enstehung der Leucocytosen in Säugethierorganismus. *Monatsch. für Chemie*, 1891, **12**, 221-275.
10. Lewis (H. B.) and Corley (R. C.). — Studies in uric acid metabolism III. The influence of fats and carbohydrates on the endogenous uric acid elimination. *J. of biol. Chem.*, 1923, **56**, 373-383.
11. Lennox (W. G.). — A study of the retention of uric acid during fasting. *J. of biol. Chem.*, 1925, **66**, 521-571.
12. Lewis (H. B.), Dunn (M. S.) and Doisy (E. A.). — Studies in uric acid metabolism. I. The influence of high protein diets on the endogenous uric acid metabolism. II. Protein and amino-acids as factors in the stimulation of endogenous uric acid metabolism. *J. of biol. Chem.*, 1918, **36**, 9-26.
13. Mac Leod (J. J.) and Haskins (H. D.). — Some observations on the behaviour of the endogenous purin excretion in man. *J. of biol. Chem.*, 1906, **2**, 231-242.

14. Marès (F.). — Sur l'origine de l'acide urique chez l'homme. *Arch. Slaves de Biol.*, 1887, **3**, 207-226.
15. Mendel (L. B.) and Stehle (L. R.). — The role of the digestive glands in the excretion of endogenous uric acid. *J. of biol. Chem.*, 1915, **22**, 215-231.
16. Raiziss (G. W.), Dubin (H.) and Ringer (A. I.). — Studies in endogenous uric acid metabolism. *J. of biol. Chem.*, 1914, **19**, 473-487.
17. Rose (W. C.). — The influence of food ingestion upon endogenous purine metabolism. *J. of biol. Chem.*, 1921, **48**, 563-572.
18. Siwen. — Beitrag zur Frage nach dem endogenen Purinstoffwechsel beim Menschen. *Skand. Arch. f. Physiol.*, 1906, **18**, 177-193.
19. Smetanka. — Zur Herkunft der Harnsäure beim Menschen. *Pfluger's Arch.*, 1911, **138**, 217-274.
20. Terroine (E. F.), Giaja (A.) et Bayle (L.). — La formation de la créatine et des corps puriques de l'urine aux dépens des matières protéiques. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1932, **14**, 900-915.
21. Terroine (E. F.) et Firdman (J.). — L'allure du rejet des diverses substances excrémentitielles dans le catabolisme protéique exogène. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1937, **19**, 259-291.
22. Terroine (E. F.) et Mme Mahler-Mendler (A. M.). — Le métabolisme de l'azote pendant la croissance. *Arch. int. Physiol.*, 1927, **28**, 101-224.
23. Umeda (N.). — The influence of fat and carbohydrates on the excretion of endogenous purines in the urine of dog an man. *Biochem. Journ.*, 1915, **9**, 421-438.

CHAPITRE II.

La formation des composés puriques et créatiniques dans le catabolisme des protéines tissulaires.

§ 1. — Objet du travail.

Du fait que la formation de purines est l'une des opérations métaboliques impliquées dans la dégradation des albumines alimentaires, on peut être tenté d'affirmer qu'il en va de même dans la dégradation des protéines tissulaires, en arguant des faibles différences, sinon quantitatives du moins qualitatives, qui séparent la constitution des protéines exogènes et celle des protéines endogènes. Mais loin de subir un destin immuable, de se répartir de même façon entre des réactions dont la nature et l'importance sont données une fois pour toutes, un même substrat peut être engagé dans des voies de transformation bien différentes selon les conditions réalisées dans l'organisme au moment de son métabolisme, et nous avons déjà classé (p. 65, 66) ces conditions orientatrices en intrinsèques et extrinsèques, les premières étant déterminées par l'espèce, l'âge, le sexe, l'équilibre hormonal du sujets..., les secondes pouvant varier avec la température, le repos ou le travail, la nature et l'abondance de l'alimentation etc... En particulier, les protéines tissulaires ne suivent certainement point un sort en tous points identique à celui des albumines alimentaires, même quand il s'agit d'une albumine très voisine, la viande; et il n'en faut pour preuve que les différences marquées qui caractérisent l'azote excrémentitiel des trois régimes de jeûne protéique, de jeûne total et d'alimentation carnée, régimes dont l'un est d'usure lente, les deux autres d'oxydation intense.

Mais, s'il convient de se garder d'une généralisation hâtive, l'hypothèse que le jeu normal de la dégradation protéique endogène donne naissance à des corps de nature purique se trouve

fortement étayée par les résultats de la comparaison entre l'épuisement purique tissulaire et l'apparition concomittante des composés puriques urinaires.

En effet, si les excreta puriques du métabolisme endogène n'ont point d'autre source que les purines des tissus et si l'organisme ne se vide pas plus vite de son contenu purique que de son contenu azoté, il est évident que le rapport entre azote purique et azote total urinaires est, à tout instant d'un jeûne protéique ou total, identique au rapport entre azote purique et azote total corporels. Or, la comparaison de toutes ces valeurs peut être poussée assez loin, grâce à des résultats apportés par Truszkowski sur la composition des organismes et grâce aux nombreuses déterminations urinaires que nous avons eu l'occasion de faire.

Toutes les valeurs d'excrétion purique consignées dans les chapitres précédents peuvent servir à évaluer la fraction des déchets azotés endogènes constituée par les composés puriques. Nous avons dressé un tableau de valeurs qui représentent légitimement toutes les autres, rappelant en particulier les résultats des suites trouvées sur le Rat soumis jusqu'à la mort au jeûne azoté ou total, faisant en outre état des résultats complémentaires ou particulièrement intéressants, obtenus ailleurs. On voit que le rapport entre l'azote purique et l'azote total urinaires est maximum dans la période d'état du jeûne azoté, où il oscille le plus souvent autour de 15 p. 100 mais où il peut atteindre 30 p. 100; il prend sa valeur la plus basse à la fin de l'inanition totale, quand la perte azotée est particulièrement forte, et, dans l'exemple donné, il est alors encore supérieur à 5 p. 100.

Que vaut, en face de lui, la part prise dans l'azote corporel par l'azote purique? Elle est, en moyenne, de 2 p. 100 chez le Rat normal; et une inanition complète poussée jusqu'à entraîner une perte de poids de 30 p. 100, l'abaisse légèrement, à 1,7 p. 100. Enfin, elle est la même dans le muscle de Chien inanitié et dans celui de l'animal soumis pendant trois semaines au régime glucidique (Truszkowski [12, 13]). En somme, elle est peu influencée par l'état de nutrition et reste très voisine de 2 p. 100 dans les circonstances où Truszkowski s'est placé. Or, dans des circonstances analogues, nous voyons le rapport urinaire N purique/N total être toujours très supérieur à 2 p. 100.

Si le faible abaissement du rapport nucléoplasmatique qui caractérise les métabolismes azotés endogènes devait signifier une différence de vitesse dans l'usure ou l'élimination des composés puriques et celles des autres constituants azotés de l'orga-

L'azote purique et l'azote créatinique dans la dépense azotée endogène.

Référence	Poids initial	N° du sujet	Moment du jeûne (jours)	mg. par kg./24 h. N total A	mg. par kg./24 h. N purique B	Rapport $\frac{B}{A} \times 100$	N créat. total / N total
Chien. — Inanition protéique.							
Terroine, Champagne, Mourot (8) p.			7 à 14	98	11	11,9	8,4
Rat. — Inanition protéique.							
Présent travail	350 à 400	I	7 à 37	205 à 370	30 à 45	9,6 à 15,7	6,6 à 10,6
Ch. I, Sect. II.		II	7 à 70	130 à 740	15 à 43	7,4 à 16,2	8,2 à 15,0
		III	7 à 60	185 à 490	16 à 41	6,8 à 13,5	7,2 à 10,7
		IV	7 à 62	160 à 460	21 à 51	8,0 à 19,9	6,9 à 12,8
Ch. II Sect. II.	300 à 350	V	6 à 52	135 à 280	14 à 42	10,7 à 22,6	10,1 à 13,6
		6	7 à 12	165	32	19,6	10,5
			22 à 27	140	29	20,9	15
		7	7 à 9	245	31	13	5,5
			17 à 20	225	39	17	6,2
		26	11 à 15	265	39	14,6	5,7
			24 à 27	250	40	15,8	8,0
		24	7 à 10	200	30	15,4	7,1
	250 à 300		16 à 19	200	33	16,1	10,0
		19	7 à 11	160	35	21,7	8,7
			17 à 19	160	38	23,6	10,1
Résultats divers.		—	8 et 9	175	44	25	11,7
— divers.		—	9 et 10	210	50	22,5	8,3
Présent travail		18	6 à 10	205	33	16,2	7,3
Ch. II. Sect. II.			15 à 17	205	44	21,2	8,0
Résultats divers.		—	7 à 11	140	40	30	—
— divers.		—	24 et 25	150	44	30	8,3
Présent travail		5	7 à 12	210	30	14,8	7,5
Ch. II, Sect. II.	200 à 250		21 à 24	200	39	19,4	9,9
		25	7 à 11	200	42	14,5	6,1
			17 à 19	210	31	14,8	8,4
		1	7 à 12	190	38	20	8,7
			20 à 25	210	39	18,2	10,0
		38	4 à 6	215	24	10,7	6,8
	100 à 150		10 à 12	220	23	10,5	7,3
		37	3 à 5	290	52	18,1	7,1
			9 à 11	255	47	18,7	9,1
		36	4 à 6	225	28	11,3	7,8
	env. 100		10 à 12	235	23	9,5	7,4
		42		210	41	19,6	5,3
				270	47	17,4	5,2
Rat. — Inanition totale.							
Présent travail	295	VI	0 à 2	415	58	14,3	
Ch. I, Sect. II.			2 à 4	445	55	12,2	
			4 à 6	505	52	10,3	
			6 à 8	740	69	9,5	
			8 à (10)	(950)	(53)	5,4	

nisme, il n'en pourrait traduire qu'une bien minime. Et une seule hypothèse peut rendre compte de la grande disproportion qui se manifeste entre la part dévolue aux excreta puriques dans la dépense azotée totale et celle réservée au matériel purique parmi les éléments azotés de l'organisme : la formation de purines dans le métabolisme des protéines tissulaires. Du moins peut-on raisonner ainsi tant que l'on peut opposer aux valeurs urinaires du rapport N purique/N total les valeurs du rapport nucléoplasmatique, — c'est-à-dire pour un jeûne total avancé et pour un jeûne protéique relativement bref ; mais, faute de données relatives à la composition des organismes d'individus morts d'inanition totale ou protéique, on ne peut étendre notre conclusion à toutes les périodes des métabolismes endogènes. Obtenir ces données était donc une première lacune à combler. Toutefois, il nous a paru que, si un processus de synthèse purique existe réellement dans les métabolismes azotés endogènes, il serait plus intéressant d'en donner la preuve directe que de le dénoncer simplement par le calcul. Et voici comment :

Si l'on détermine la quantité de corps puriques contenue dans un certain nombre d'individus normaux et si l'on peut tenir les valeurs obtenues pour applicables à d'autres individus normaux de l'espèce, en particulier à des sujets que l'on destine à subir un jeûne total ou azoté plus ou moins long ; si l'on mesure les quantités d'azote purique rejetées durant toute la durée du jeûne et celles qui, après la mort ou le sacrifice de l'animal, restent dans l'organisme ; l'on a alors en mains tous les éléments nécessaires à l'établissement d'un bilan purique, l'on peut voir si de l'azote purique a, oui ou non, été engendré.

***

Le problème d'une origine protéique des composés créatiniques rejetés par l'urine se pose dans les termes mêmes où l'on a posé celui d'une formation de purines dans la dégradation des protides : des preuves de même nature ont été fournies pour tâcher à montrer la réalité d'un processus synthétique à partir des albumines alimentaires ; les mêmes arguments peuvent être invoqués — et nous allons brièvement les rappeler — pour en faire admettre la nécessité dans le cas des albumines tissulaires, qui, seul, nous retient dans ce chapitre.

Chanutin [1, 2] a montré que, après enlèvement de la peau et du tube digestif, l'organisme entier d'un Rat sacrifié après

quatorze jours d'une alimentation privée d'azote et l'organisme d'un Rat normal renferment la même fraction de leur azote sous forme de créatine, soit environ 2 p. 100.

Or, pour cette même espèce animale, le taux de l'azote créatinique total urinaire est supérieur ou demeure au moin égal à 2 p. 100 dans tout le métabolisme endogène, quelle qu'en soit l'intensité (tableau p. 294). Il est très nettement supérieur à cette valeur dans le régime qui met l'organisme au niveau de sa dépense azotée endogène spécifique puisqu'il atteint alors 8, 10, 12 p. 100 ; il lui reste encore supérieur dans l'inanition complète puisque la créatine seule participe alors déjà pour 2 p. 100 au moins à l'excrétion azotée totale.

Taux invariable de l'azote créatinique de l'organisme, taux de l'azote créatinique dans l'urine constamment supérieur au taux dans l'organisme, ce sont deux faits incompatibles si l'on se refuse à reconnaître, parmi les opérations caractéristiques du métabolisme protéique endogène, des processus générateurs de composés créatiniques.

Notre même procédé du bilan, proposé tout à l'heure pour la mise en évidence d'une synthèse purique, peut servir ici. En fait, M^lle^ Pariset [7] a bien réussi, grâce à lui, à montrer que, dans un même temps, l'organisme inanitié rejette plus de corps créatiniques que n'en accuse la baisse de son contenu. Le jeûne protéique reste à étudier et mérite de l'être. Comme le jeûne complet, il présente le rare avantage d'offrir à l'expérimentation des données très simples, très pures ; plus que lui, il est susceptible d'engendrer de grandes quantités de corps créatiniques. En effet, s'il n'entraîne quotidiennement qu'une médiocre usure — sauf dans les instants ultimes qui précèdent la mort — il parvient, grâce à la longue survie qui le caractérise, à imposer à l'organisme une perte azotée considérable, valant jusqu'à 40 p. 100 du contenu azoté initial, de beaucoup supérieure à celle que l'on observe généralement dans l'inanition complète et qui est de 15 à 20 p. 100 ; enfin, d'un bout à l'autre du jeûne protéique, la dégradation azotée se poursuit en laissant à l'azote créatinique — comme précédemment à l'azote purique — une part exceptionnellement grande dans l'azote excrémentitiel.

Le jeûne protéique sera donc, ici, le véritable objet de notre étude. Toutefois, pour éventuellement comparer les métabolismes endogènes d'inanition protéique et d'inanition totale, nous avons rapporté quelques résultats relatifs au jeûne complet.

⁂

Un même procédé expérimental se montrait donc à nous comme capable de résoudre deux questions similaires. Mais pour le mettre utilement en œuvre, il fallait avoir résolu deux questions préjudicielles.

Il s'agit, en effet, de comparer l'azote purique ou créatinique initialement contenu dans un sujet avec celui qui, après un jeûne protéique ou total, est récupéré dans l'organisme et les excreta. Si la connaissance des quantités d'azote rejeté ou finalement contenu dans l'organisme est directement accessible par l'expérience, on ne parvient à celle du contenu initial que grâce à un calcul fondé sur l'emploi de témoins. A-t-on le droit d'appliquer à des individus normaux les valeurs trouvées sur d'autres individus normaux de la même espèce ?

Enfin, les expériences prévues ne pouvaient fournir de résultats valables que sous cette condition : certitude d'une récolte quantitative des produits azotés excrémentitiels. Or, précisément comme nous entamions ce travail, Lombroso [5, 6] déclarait qu'on ne pouvait conclure de la mesure des excreta azotés à la valeur du métabolisme, parce qu'une fuite d'azote se produirait, par des voies ignorées et sous des formes inconnues. Cette assertion se heurte aux vérités les mieux établies, tant dans le domaine du métabolisme azoté que dans celui de l'énergétique ; et Dohna-Schlobitten [1] puis Terroine [8] ont montré comment ces pertes insaisissables pouvaient fort bien n'être que le résultat combiné d'une technique expérimentale défectueuse et d'un procédé de calcul mal fondé ; mieux encore, Dohna-Schlobitten a mis en évidence l'inexactitude matérielle de la manière de voir de Lombroso quand il s'agit d'animaux normalement nourris. Mais les affirmations de Lombroso et di Frisco [5, 6] s'appuyant essentiellement sur l'observation de sujets inanitiés, il importait de savoir si des pertes d'azote inexplicables, dépassant de beaucoup la marge des erreurs expérimentales, pouvaient être relevées au cours des métabolismes endogènes et s'opposer à l'étude que nous nous proposions d'entreprendre.

Les expériences relatées dans ce chapitre consistèrent donc à :

— *s'assurer du droit à employer des témoins pour évaluer les quantités d'azote total, purique ou créatinique contenues dans des sujets normaux quelconques.*

— *rechercher si la totalité de l'azote perdu par un organisme*

inanitié (inanition complète ou protéique) se retrouve, ou non, dans les excreta.

— comparer la baisse du contenu en azote purique et en azote créatinique (créatinine + créatine) que subit un organisme soumis à l'inanition complète ou simplement azotée pendant un temps variable, parfois jusqu'à ce que la mort s'en suive, à l'azote purique ou créatinique qu'il rejette dans le même temps par l'urine.

afin de juger si celle-là est suffisante pour expliquer l'importance de celui-ci et de conclure dans la question de l'origine protéique d'une part des composés puriques et créatiniques urinaires.

§ 2. — Résultats expérimentaux.

Les expériences ont toutes été poursuivies sur le Rat. Leurs résultats bruts sont rassemblés dans les tableaux I, II et III. On s'est souvent efforcé de pousser le jeûne aussi loin que possible, sans toutefois, se laisser surprendre par la mort, afin de sacrifier les sujets dans la période agonique. Mais on n'y a point toujours réussi et certains sujets sont morts plus rapidement que leur état ne le faisait prévoir. Les résultats, en eux-mêmes, ne donnent lieu à aucune remarque particulière.

§ 3. — Discussion des résultats.

I. — Résolution des questions préjudicielles.

1° *Est-on habilité à appliquer à des individus normaux quelconques les valeurs trouvées pour le contenu en N total, N purique et N créatinique, chez un certain nombre de sujets pris pour témoins ?*

On trouve dans le tableau IV la teneur de nombreux sujets normaux en : N total, N purique et N créatinique. Bien qu'assez voisines pour que l'on puisse parler de constantes physiologiques, les valeurs obtenues ne sont point identiques : 100 g. frais contiennent, en moyenne, 3,13 g. d'azote total, mais les nombres s'étagent entre 2,92 et 3,26 ; l'azote purique varie entre 60 et 70 mg., l'azote créatinique entre 74 et 84. Les mêmes écarts se retrouvent dans les taux de N purique et de N créatinique, qui oscillent respectivement entre 1,89 et 2,39 p. 100, entre 2,50 et 2,84 p. 100.

TABLEAU I.

N total, N purique, N créatinique trouvés dans les organismes de Rats normaux.

Numéro du sujet	Poids du sujet (g.)	N total (g.)	N purique (mg.)	N créatinique (mg.)	Numéro du sujet	Poids du sujet (g.)	N total (g.)	N purique (mg.)	N créatinique (mg.)
1	67	1,88	—	—	18	210	6,60-6,54	140	—
2	72	1,95	—	—	19	216	6,60-6,60	143	—
3	100	3,07-3,03	70	—	20	220	6,66-6,60	132-132	167
4	110	3,22-3,22	69	—	21	230	7,15-7,07	158-161	—
5	134	4,40-4,34	90	—	22	233	7,20-7,12	142	—
6	141	4,56-4,56	—	119	23	235	7,23-7,17	150-151	—
7	145	4,57-4,55	—	114	24	235	7,11-7,11	143	—
8	151	4,53-4,53	—	—	25	255	7,65-7,63	—	—
9	158	4,91-4,91	101	—	26	256	7,68	—	195
10	160	4,72-4,68	—	—	27	267	8,01	183	—
11	165	5,24-5,22	106-109	—	28	274	—	—	223
12	167	4,90-4,90	117-117	—	29	285	9,02-8,98	171	—
13	175	5,65-5,54	110-113	—	30	292	9,00	—	—
14	176	5,20-5,20	123	148	31	293	8,89	—	245
15	185	5,60-5,60	123	140	32	307	—	—	—
16	200	6,36-6,35	126-126	—	33	394	12,8-12,8	—	—
17	210	6,64-6,50	128-128	165					

De l'existence de ces variations, il résulte qu'on ne peut présumer avec exactitude des quantités renfermées dans un sujet normal, ni en identifiant son contenu à celui d'un animal de poids égal, ni en appliquant un coefficient précis au poids initial, ou, s'il s'agit d'un sujet chez qui l'on connaît l'azote final et l'azote rejeté, à l'azote initial fait égal à l'azote récupéré. Nous avons donc été réduite à partir des concentrations extrêmes trouvées chez les animaux témoins pour calculer les limites entre lesquelles pouvaient être vraisemblablement comprises les quantités initiales chez les animaux expérimentés. C'était les situer dans une marge assez large et risquer d'étouffer, d'empêcher de s'affirmer une synthèse de faible ampleur ; cela ne défendait point de tenter la comparaison désirée.

TABLEAU II.

Rats soumis à l'inanition totale ou protéique : N total et N purique éliminés, N total et N purique restant dans l'organisme.

Rats. — Inanition totale.

Numéro du sujet	1	2	3	4	5	6	7	9	10
Poids du sujet, initial et final (g)	100-65	162-100	178-112	180-112	185-140	200-125	210-135	222-152	225-160
Perte de poids, en p. 100	35	37	37	38	25	37,5	34	31	29
Durée de l'expérience (jours)	5 Mort	5 Tué, agonie	6,5 Tué	6,5 Mort	6 Mort	7 Mort	6 Mort	6 Mort	6 Tué
N fécal (g)	(1)	(1)	(2)	(2)	(2)	(2)	(2)	(1)	(2)
N urinaire (g)	(1)	(1)	1,24	1,22	0,74	1,06	0,94	(1)	1,01
N rejeté total (g)	0,47	0,80	(2)	(2)	(2)	(2)	(2)	0,88	(2)
N total de l'organisme (g)	2,52-2,52	3,93-3,98	4,22-4,18	4,66-4,62	5,14-5,12	4,84-4,80	5,38-5,36	5,82-5,78	6,54-6,52
N (acide urique + bases puriques) urinaire (mg.)	2,8	2,0	6,0	7,0	4,04	5,72	5,0	2,2	5,36
N allantoïne urinaire (mg.)	31	49	—	90	42,2	71,2	56,4	68	53,6
N purique urinaire total (mg.)	34	51	—	97	46,2	76,9	61,4	70	59
N purique de l'organisme (mg.)	46	72-74	79-79	77	95,5	90,5	92	106-107	120

(1) N fécal dosé avec N urinaire.
(2) N fécal dosé avec N organisme.

TABLEAU II (*suite*).

Rats. — Inanition totale.

Numéro du sujet	11	12	13	15	17	20	21	22	23
Poids du sujet, initial et final (g)	230-145	235-145	235-147	238-147	243-150	255-180	265-165	283-157	295-195
Perte de poids, en p. 100	37	30	33	38	38	29,5	38	44,5	34
Durée de l'expérience (jours)	9 Mort	8,5 Tué	11 Mort	8 Mort	9 Tué	4,5 Mort	7,5 Mort	13 Mort	10 Mort
N fécal (g)	0,13	(2)	0,11	0,13	(1)	(1)	(1)	0,12	0,07
N urinaire (g)	1,68	1,32	1,66	1,41	(1)	(1)	(1)	2,80	1,40
N rejeté total (g)	1,81	(2)	1,77	1,54	1,82	1,20	2,19	2,92	1,47
N total de l'organisme (g)	5,64-5,66	5,86-5,6	5,80-5,74	5,80-5,76	5,42-5,30	6,48-6,48	6,22-6,22	5,92-5,88	—
N (acide urique + bases puriques) urinaire (mg.)	10,3	9,3	6,5	3,0	4,0	4,4	11,4	12,3	7,2
N allantoïne urinaire (mg.)	85	80	91	—	83	51	125	184	130
N purique urinaire total (mg.)	95	89	98	—	87	55	136	196	137
N purique de l'organisme (mg.)	94-94	—	96	94	106-105	138-138	110-107	98	133

(1) N fécal dosé avec N urinaire.
(2) N fécal dosé avec N organisme.

TABLEAU II (*suite*).

Rats. — Inanition protéique.

Numéro du sujet	1	2	3	4	5	6	8	9	10
Poids du sujet, initial et final (g)	143-95	145-89	165-115	195-125	197-95	212-97	220-140	222-107	230-142
Perte de poids, en p. 100	33	38	30	36	52	54	36	52	38
Durée de l'expérience (jours)	28 Tué	33 Tué	18 Tué	18 Tué	31 Tué, agonie	36 Mort	25 Tué	46 Tué	18 Tué
N ingéré = N offert — N refusé (g).....	—	—	0,30	0,25	0,29	0,39	0,51	0,48	0,32
N fécal (g)	—	—	(1)	(1)	0,45	0,46	0,35	0,48	(1)
N urinaire (g)	—	—	(1)	(1)	2,25	3,00	2,05	2,84	(1)
N rejeté total (g)	—	—	1,43	1,51	2,70	3,46	2,40	3,32	1,41
N total de l'organisme (g)	—	—	4,40-4,40	4,88-4,80	3,26-3,22	3,76-3,74	5,20-5,20	3,68-3,68	5,50-5,50
N (acide urique + bases puriques) urinaire (mg.)	—	—			43,1	45,0	23,4	43,0	
N allantoïne urinaire (mg.)	138	169	137		205	245		272	184
N purique urinaire total (mg.)	—	—			248	290		315	
N purique de l'organisme (mg.)	—	—	78		65	70	93	65	

(1) N fécal dosé avec N urinaire.

TABLEAU II (*suite*).

Rats. — Inanition protéique.

Numéro du sujet	11	14	15	16	17	18			
Poids du sujet, initial et final (g)	260-160	307-143	325-140	325-168	325-196	370-212			
Perte de poids, en p. 100	38	53	57	48	36	43			
Durée de l'expérience (jours)	24 Tué	70 Mort	62 Mort	60 Tué. agonie	52 Mort	37 Mort			
N ingéré = N offert — N refusé (g).....	0,51	—	—	—	—	—			
N fécal (g)	0,21	—	—	—	—	—			
N urinaire (g)	2,40	3,50	—	3,76	2,56	—			
N rejeté total (g)	2,61	—	—	—	—	—			
N total de l'organisme (g)	5,60-5.60	5,48	5,43	5,56	6,72				
N (acide urique + bases puriques) urinaire (mg.)	21,1	49 (*)	43 (*)	55	21 (*)	23 (*)			
N allantoïne urinaire (mg.)		326	367	322	379	349			
N purique urinaire total (mg.)		375	410	377	400	372			
N purique de l'organisme (mg.)	115	87	96	101	122	138			

(*) Certains jours, la détermination des bases puriques et de l'acide urique n'a pas été faite.

TABLEAU III.

Rats soumis à l'inanition totale ou protéique : N total et N créatinique éliminés, N total et N créatinique restant dans l'organisme.

Numéro du sujet	Durée de l'expérience jours	Poids du sujet initial, final (g.)	Perte de poids en p. 100	N créatinique total retrouvé				N total retrouvé			
				dans l'organisme (mg.)	dans l'urine		Total (mg.)	dans l'organisme (g.)	dans l'urine (g.)	dans les fèces (g.)	Total (g.)
					créatinine (mg.)	créatine (mg.)					
Inanition protéique.											
7	37	217-125	42	100		125	225	4,32	1,97		
12	64	275-113	59	120	179	58	357	4,30			
13	67	275-110	60	100	199	93	392	4,10			
14	70	307-143	53	97	250	90	436	5,48	3,50		
15	62	325-140	57	96	247	70	413	5,43			
16	60	325-168	48	122	250	74	446	5,56	3,76		
17	51	325-196	36	181	231	37	449	6,72	2,56		
Inanition totale.											
8	6	210-143	32	162		42	204	5,56	1,12	0,071	6,75
14	5	235-172	27	198		36	234	6,44	1,21	0,040	7,69
16	14	243-127	47	133	29,5	32,3	192	4,66	1,62	0,070	6,35
18	9	250-157	37	165	26,6	20,4	212	5,92	1,23	0,031	7,18
19	11	250-163	35	186		66	252	6,28	1,82	0,051	8,15
22	13	283-157	44	157	38,0	86,0	181	5,90	2,80	0,120	8,82
23	10	295-195	34	218	32,4	22,0	272	7,36	1,40	0,067	8,83
24	6	310-207	33	232	26,9	36,0	295	8,14	1,64	0,052	9,83
25	12	320-195	40	220	58,6	25,3	304	7,52	1,88	0,072	9,47

2° *L'existence des fuites d'azote et la notion d'« azote injustifié »*.

Si, grâce au tableau V, on compare l'azote total récupéré — diminué, le cas échéant, de l'azote ingéré —, à l'azote qui pouvait être initialement contenu dans le sujet, on voit que les deux grandeurs se placent très près l'une de l'autre, la première se trouvant presque toujours à l'intérieur des limites prévues pour la seconde. On ne relève que trois exceptions sur trente-trois cas, celles des Rats 5, 10 et 11 soumis à l'inanition protéique ; encore l'azote récupéré est-il inférieur de très peu à la limite la plus basse puisqu'il conduit, après division par le poids, à des concentrations initiales de 2,87 ; 2,86 et 2,88.

Ce sont donc là écarts expérimentaux sans signification. La totalité de l'azote perdu par les organismes inanitiés se retrouve bien dans les excreta ; la notion d'« azote injustifié », fondée sur l'existence de fuites mystérieuses n'est pas plus à redouter dans l'inanition totale ou protéique que pendant l'alimentation et ne mérite pas crédit.

II. — Formation synthétique de composés puriques aux dépens des protéines tissulaires.

1° *L'azote purique dans les organismes totaux.* — On voit que les sujets soumis à l'inanition totale contiennent, par 100 g. frais, beaucoup plus d'azote total et un peu plus d'azote purique que les individus normaux tandis que les sujets soumis au jeûne protéique meurent avec une concentration purique à peu près inchangée et une concentration en azote total toujours augmentée mais de manière assez anarchique. Au total, on retrouve, avec quelque différence dans le détail, le fait qui se dégageait des expériences de Truszkowski : baisse du rapport nucléoplasmatique mais baisse très légère — de 2,1 à 1,77 dans le jeûne protéique comme dans le jeûne total —, qui condamne l'idée que l'importance des excreta puriques vient de ce que l'organisme se viderait plus vite de son contenu purique que de ses autres composés azotés et, au contraire, assied celle que des purines de synthèse apparaissent au cours de tout le jeûne total et de tout le jeûne protéique.

2° *La quantité de composés puriques engendrés aux dépens des protides tissulaires.* — Il convient, tout d'abord, de remarquer que les mots « azote purique, composés puriques » n'ont pas le même sens quand ils s'appliquent à l'organisme et quand

ils s'appliquent à l'urine. Dans les tissus, ils recouvrent surtout des aminopurines ; dans l'urine, ils signifient avant tout allantoïne ; dans les uns comme dans les autres, existent pourtant aussi des oxypurines et de l'acide urique. Or les aminopurines comptent 5 atomes d'azote, les autres 4 seulement, et pour com-

TABLEAU IV.

Composition des organismes : concentration en N total, N purique, N créatinique; taux de N purique et N créatinique.

	Rat n°	N total dans 100 g. frais	N purique		N créatinique		Rat n°	N total dans 100 g. frais	N purique		N créatinique	
			dans 100 g. frais	dans 100 N total	dans 100 g. frais	dans 100 N total			dans 100 g. frais	dans 100 N total	dans 100 g. frais	dans 100 N total
Témoins	3	3,05	70	2,29	—	—	17	3,13	60	1,91	80	2,51
	4	2,92	63	2,14	—	—	18	3,13	67	2,13	—	—
	5	3,26	67	2,06	—	—	19	3,05	66	2,18	—	—
	6	3,23	—	—	84	2,61	20	3,01	60	1,99	76	2,52
	7	3,14	—	—	74	2,50	21	3,09	68	2,23	—	—
	9	3,11	65	2,06	—	—	22	3,07	61	1,98	—	—
	11	3,16	65	2,06	—	—	23	3,05	64	2,10	—	—
	12	2,93	70	2,39	—	—	24	3,02	61	2,01	—	—
	13	3,20	64	2,00	—	—	26	3,00	—	—	76	2,54
	14	3,00	70	2,36	84	2,84	27	3,00	68	2,28	—	—
	15	3,02	66	2,20	74	2,50	28	3,24	—	—	81	2,51
	16	3,18	63	1,99	—	—	29	3,16	60	1,89	—	—
							31	3,03	—	—	84	2,75
Inanition totale	1	3,88	70	1,82	—	—	13	3,72	—	—	91	2,44
	2	3,96	73	1,85	—	—	14	3,72	—	—	115	3,07
	3	3,75	70	1,88	—	—	15	3,93	64	1,63	—	—
	4	4,14	69	1,68	—	—	16	3,67	—	—	105	2,85
	5	3,71	68	1,86	—	—	17	3,57	70	1,96	—	—
	6	3,85	72	1,88	—	—	18	3,77	—	—	105	2,79
	7	3,97	68	1,71	—	—	19	3,85	—	—	115	2,96
	8	3,88	—	—	113	2,91	20	3,60	76	2,13	—	—
	9	3,81	70	1,84	—	—	21	3,77	66	1,76	—	—
	10	4,08	75	1,83	—	—	22	3,76	65	1,71	100	2,66
	11	3,90	65	1,66	—	—	23	3,77	68	1,73	112	2,96
	12	3,98	65	1,64	—	—	24	3,93	—	—	112	2,85
							25	3,86	—	—	113	2,92
Inanition protéique	3	3,82	68	1,77	—	—	12	3,80	—	—	106	2,79
	5	3,43	68	1,99	88	2,58	13	3,72	—	—	91	2,44
	6	3,86	72	1,87	81	2,11	14	3,83	61	1,59	—	—
	7	3,45	—	—	80	2,31	15	3,88	68	1,77	—	—
	8	3,71	61	1,79	—	—	16	3,54	60	1,71	—	—
	9	3,68	—	—	—	—	17	3,42	62	1,81	—	—
	11	3,50	—	—	—	—	18		65	—	—	—

parer exactement les quantités d'azote purique perdues par l'organisme et celles trouvées dans l'urine, il faudrait évidemment multiplier les unes par 4/5 ou les autres par 5/4. Nous avons choisi de discuter sur la base de la formule suivante :

$$N \text{ purique formé de synthèse} = N \text{ purique total rejeté} - \left[\frac{4}{5} N \text{ purique corporel initial} - N \text{ purique corporel terminal}\right].$$

TABLEAU V.

Le bilan azoté chez des Rats soumis à l'inanition totale ou protéique.

Numéro du sujet	Poids du sujet initial, final	N ingéré	N total récupéré				N récupéré – N ingéré (= N initial)	
			fèces	urine	organisme	total	total	$\frac{\text{N récupéré-N ingéré}}{\text{Poids initial}} \times 100$
		g.	g	g.	g.	g.	g.	
Inanition totale.								
1	100- 65		(1)	0,47	2,52	2,99	2,99	2,99
2	162-100		(1)	0,80	3,96	4,76	4,76	2,93
3	178-112		(2)	1,24	4,20	5,44	5,44	3,05
4	180-112		(2)	1,22	4,64	5,86	5,86	3,15
5	185-140		(2)	0,74	5,13	5,87	5,87	3,17
6	200-125		(2)	1,06	4,82	5,88	5,88	2,94
7	210-135		(2)	0,94	5,37	6,31	6,31	3,00
9	222-152		(1)	0,88	5,80	6,68	6,68	3,00
10	225-160		(2)	1,01	6,53	7,54	7,54	3,35
11	230-145		0,13	1,68	5,65	7,33	7,33	3,17
12	235-145		(2)	1,32	5,78	7,10	7,10	3,02
13	235-147		0,11	1,66	5,77	7,43	7,43	3,16
15	238-147		0,13	1,41	5,78	7,19	7,19	3,02
17	243-150		(1)	1,82	5,36	7,18	7,18	2,95
20	255-180		(1)	1,20	6,48	7,68	7,68	3,01
21	265-165		(1)	2,19	6,22	8,41	8,41	3,17
22	283-157		0,12	2,80	5,90	8,70	8,70	3,07
Inanition protéique.								
3	165-115	0,30	(1)	1,43	4,40	5,83	5,53	3,35
4	195-125	0,25	(1)	1,51	4,84	6,35	6,10	3,12
5	197- 95	0,29	0,45	2,25	3,24	5,94	5,65	2,87
6	212- 97	0,39	0,46	3,00	3,75	7,21	6,82	3,25
8	220-140	0,51	0,35	2,05	5,20	7,60	7,09	3,22
9	222-107	0,48	0,48	2,84	3,68	7,00	6,52	2,94
10	230-142	0,32	(1)	1,41	5,50	9,91	6,59	2,86
11	260-160	0,51	0,21	2,40	5,60	8,00	7,49	2,88

(1) N fécal dosé avec N urinaire.
(2) N fécal dosé avec N organisme.

Sans doute, commet-on ainsi une double erreur, qui se solde, en fin de compte, par une sous-estimation de l'azote purique apparu : le premier terme de la différence est, en effet, trop faible de la quantité d'allantoïne qui a pu aller à l'urée ; le second l'est aussi, parce que l'on n'a pas distingué, dans les tissus, entre azote oxy- et azote aminopurique. La première erreur est irréductible ; la seconde est certainement de médiocre

TABLEAU VI.

Grandeur de la synthèse purique dans les métabolismes protidiques endogènes.

	Numéro du sujet	Poids, initial et final	N purique initialement contenu dans le sujet, calculé d'après les teneurs extrêmes de sujets normaux.	N purique contenu dans le sujet en fin d'expérience	N purique rejeté total	N des purines corporelles disparues	N purique apparu (valeur minimum) = N purique rejeté — N des purines corporelles disparues	$\frac{4\,N}{5}$ des purines corporelles disparues	N purique apparu (valeur approchée) = N purique rejeté — $\frac{4\,N}{5}$ des purines corporelles disparues
Inanition totale	1	100— 65	60— 70	46	34	14— 24	20— 10	11— 19	23— 15
	2	162—100	97—113	73	51	24— 40	27— 11	19— 32	32— 19
	4	180—112	108—126	77	97	31— 49	66— 48	25— 39	62— 58
	5	185—140	111—129	95,5	46	15— 33	31— 13	12— 26	34— 20
	6	200—125	120—140	90,5	77	29— 49	48— 28	23— 39	54— 38
	7	210—135	126—147	92	61	34— 55	27— 6	27— 44	34— 17
	9	222—152	133—155	107	70	26— 48	44— 22	21— 38	49— 32
	10	225—160	135—157	120	59	15— 37	44— 22	12— 30	47— 29
	11	230—145	138 -161	94	95	44— 67	51— 28	35— 54	60— 41
	12	235—145	141—164	95	89	46— 69	43— 20	37— 55	52— 34
	13	235—147	141—164	96	97,5	45— 68	42— 29	36— 54	61— 43
	17	243—150	146—170	105	87	41— 65	46— 22	33— 52	54— 35
	20	255—180	153—181	138	55	15— 43	40— 12	12— 34	43— 21
	21	265—165	159—185	109	136	50— 76	86— 60	40— 61	96— 75
	22	283—157	170—198	98	196	72—100	124— 96	57— 80	139—116
	23	295—195	177—206	133	137	44— 73	93— 64	35— 58	102— 79
Inanition protéique	5	197— 95	118—138	65	248	53— 73	195—175	42— 58	206—190
	6	212— 97	127—148	70	290	57— 78	244—212	45— 62	245—228
	9	222—107	133—155	65	315	68— 90	247—225	54— 72	261—243
	14	307—143	184—215	87	393 (*)	97—128	296—265	78—102	315—291
	15	325—140	195—228	96	410 (*)	99—132	311—278	80—106	330—304
	16	325—168	195—228	101	377	94—127	283—250	75—101	302—276
	17	325—196	195—228	122	400 (*)	73—106	317—284	58— 85	332—305
	18	370—212	222—259	138	375 (*)	84—121	301—254	67— 97	308—278

(*) Certains jours, la détermination des bases puriques et de l'acide urique n'a pas été faite.

importance, parce qu'elle joue dans des sens opposés quand elle est faite sur le contenu final et sur le contenu initial, et parce que l'azote oxypurique tissulaire est petit devant l'azote aminopurique.

En tout cas, nous atteindrons une valeur minimum de la formation purique en comparant directement, sans autre calcul, l'azote purique disparu de l'organisme, comme si, d'une part, l'excrétion purique contenait tous les catabolites d'origine purique, comme si, d'autre part, de l'azote aminopurique existait seul dans l'organisme. Mais nous atteindrons une valeur certainement plus approchée en appliquant la formule indiquée ci-dessus. Les résultats des deux calculs figurent au tableau VI.

On le voit, l'azote purique tissulaire qui disparaît au cours des métabolismes endogènes est toujours notablement inférieur à l'azote purique total qui est, en même temps, rejeté. L'écart est déjà grand dans l'inanition totale : le Rat 22, par exemple, perd 72 à 100 mg. d'azote purique corporel et élimine 196 mg. d'azote purique urinaire. Il est particulièrement grand dans l'inanition protéique où l'on peut voir une baisse de contenu purique de 57 à 87 mg. N en face d'un rejet purique total de 290 mg. (Rat 6). Quel que soit donc le coefficient de correction qu'il conviendrait d'appliquer aux deux termes de la différence servant à évaluer la genèse purique, l'existence d'un processus synthétique très actif ne saurait être mise en doute.

*
**

De la valeur du métabolisme endogène vrai. — C'est une conséquence naturelle de l'étude qui précède que de permettre la discussion de la grandeur réelle de l'usure purique endogène minimum. Par l'octroi d'un régime glucidique, l'usure des composés puriques atteint en effet, comme toutes les dégradations azotées, sa valeur la plus faible et sa mesure est donnée par la baisse de contenu purique supportée par l'organisme pendant le temps que celui-ci a été privé d'azote. Le rôle que joue cette usure dans le rejet purique urinaire total, autrement dit, la part qui, des excreta puriques, revient au métabolisme purique endogène ou, au contraire, doit être distraite et reportée sur le métabolisme protidique, tout cela est exprimé dans le rapport :

$$\text{Coefficient de synthèse purique} = \frac{\text{N purique apparu de synthèse}}{\text{N purique total rejeté}} \times 100$$

Nous avons calculé ce rapport à partir des valeurs minima et approchée trouvées à la synthèse purique chez les sujets morts d'inanition protéique (tableau VII). Nous n'en donnons ainsi qu'une valeur inférieure à la réalité. L'accord entre les résultats est très bon : 80 p. 100 des produits excrétés proviennent certainement de la dégradation des protéines tissulaires, 20 p. 100 au plus sont d'origine purique. Et il convient de remarquer que ces chiffres s'entendent pour le jeûne protéique considéré dans son ensemble, qu'ils seraient beaucoup plus éloquents encore si l'expérience avait été limitée à la période d'état, alors que la dégradation azotée est la moins intense et l'importance des excreta puriques la plus grande. C'est ainsi qu'un Rat parvenu à la période d'état rejette environ 30 à 40 mg. d'azote purique total par kg.-24 heures et qu'on est, certes, au-dessus de la réalité quand on évalue son métabolisme purique endogène vrai à 6 ou 8 mg.

TABLEAU VII.

$$\text{Coefficient de synthèse purique} = \frac{\text{N purique apparu}}{\text{N purique rejeté}} \times 100$$

dans le jeûne protéique.

Numéro du sujet	N purique total rejeté	N purique apparu		Coefficient de synthèse purique	
		Evaluation minima	Evaluation approchée	Evaluation minima	Evaluation approchée
5	248	195—175	206—190	79—71	83—77
6	290	233—212	245—228	80—73	84—79
9	315	247—225	261—243	78—71	83—77
14	393 (*)	296—265	315—291	75—67	80—74
15	410	311—278	330—304	76—70	80—74
16	377 (*)	283—250	302—276	75—66	80—73
17	400 (*)	317—284	332—305	79—71	83—76
18	375 (*)	301—254	308—278	80—70	82—74

L'usure purique est donc infiniment plus médiocre qu'on ne l'a cru jusqu'à présent. Déjà très différente de l'excrétion purique de la dépense azotée endogène spécifique, — qu'elle ne peut plus avoir pour indice, — elle l'est plus encore de l'excrétion purique d'inanition totale. Là, deux processus de synthèse purique s'ajoutent qui sont d'intensité différente et dont la manifestation ramène à la notion des métabolismes spécifique et contingents distingués par Terroine et Boy [8]. On s'en rend compte grâce à ce fait que l'excrétion purique, par unité de poids d'ani-

TABLEAU VIII.

La quantité de corps créatiniques formés aux dépens des protéines tissulaires dans le métabolisme endogène.

N° du sujet	Contenu initial vraisemblable du sujet en N créatinique évalué à partir du poids initial.		N créatinique total retrouvé	N créatinique formé de synthèse = N créatinique total retrouvé — N créatinique initial	Contenu initial vraisemblable du sujet en N créatinique évalué à partir du contenu azoté total initial égalé à N total retrouvé.		N créatinique total retrouvé	N créatinique formé de synthèse = N créatinique total retrouvé — N créatinique initial
	poids initial (g.)	N créatinique initial (mg.)	(mg.)	(mg.)	N total initial (g.)	N créatinique initial (mg)	(mg.)	(mg.)
				Inanition protéique.				
7	217	160—182	225	65— 43				
12	275	203—231	357	154—126				
13	275	203—231	392	189—161				
14	325	227—258	413	186—155				
15	307	227—258	436	209—178				
16	325	240—273	446	206—173				
17	325	240—273	449	209—176				
				Inanition totale.				
8	210	155—176	204	49— 28	6,75	168—192	204	36—12
14	235	174—197	234	60— 37	7,69	192—218	234	42—16
16	243	180—204	192	12— (—12)	6,35	159—180	192	33—12
18	250	185—210	212	27— 2	7,18	179—204	212	33— 8
19	250	185—210	252	67— 42	8,15	204—231	252	48—21
22	283	209—238	281	72— 43	8,82	220—250	281	61—31
23	295	218—248	272	54— 24	8,83	221—251	272	51—21
24	310	229—260	295	66— 35	9,83	246—279	295	49—16
25	320	237—269	304	67— 35	9,47	237—269	304	67—35

mal et par unité de temps, est plus grande dans l'inanition totale que dans l'inanition protéique cependant que la participation des déchets puriques dans la perte azotée est plus petite (tableau p. 294).

Les faits mis ici en relief ont une autre conséquence importante. Dans toute étude du métabolisme des composés puriques, le régime glucidique s'impose pour pallier l'apparition des purines des métabolismes contingents mais comme il n'est pas de moyen connu (1) pour empêcher l'évolution purique de certains éléments protidiques du métabolisme endogène spécifique, l'interprétation des phénomènes observés n'en demeure pas moins ambiguë chaque fois que l'on se contente du seul examen des excreta. Or, le procédé de bilan que nous avons employé met, jusqu'à un certain point, en mesure de discriminer entre les fractions du rejet purique selon leur origine ; quand on peut user de lui, comme dans une étude sur l'influence du travail ou de la température extérieure, il permettrait sans doute d'approcher la vérité des rapports existant entre la variable expérimentale et le métabolisme purique vrai.

III. — Formation synthétique de composés créatiniques aux dépens des protéines tissulaires.

1° *L'azote créatinique dans les organismes totaux.* — La comparaison des résultats fournis par les organismes normaux ou inanitiés (tableau IV) fait apparaître chez ces derniers une augmentation de concentration en azote créatinique, le plus nettement marquée chez les animaux ayant succombé au jeûne complet.

Dans le cas de l'inanition azotée, cette augmentation est plutôt la conséquence arithmétique de la disparition des réserves grasses que la traduction d'un enrichissement réel des tissus en azote créatinique, car le taux de ce dernier ne sort par des limites normales. La même explication vaut partiellement pour le jeûne total mais, parce que le taux de l'azote créatinique est ici plus élevé que chez les sujets normaux il convient peut-être de la compléter en se rappelant tout d'abord que Chanutin et Silvette [3] ont signalé un accroissement plus ou moins rapide, plus ou moins marqué, de la créatine des divers tissus sous l'effet du jeûne complet, en se rappelant ensuite que la

(1) Terroine et Nataf [**11**] constatent que le blocage du S. R. E. diminue considérablement l'excrétion purique totale et suggèrent l'idée d'une entrave opposée à l'évolution purique ordinairement suivie par certain azote protidique.

sécrétion rénale est très insuffisante dans les derniers moments de la vie.

En tout cas, puisqu'à l'instant de la mort, et non seulement après un jeûne protéique de courte durée, le taux de l'azote créatinique est encore au moins égal à ce qu'il était au début du jeûne, et étant donné ce que nous savons de l'importance du rejet créatinique dans le rejet azoté endogène, nous pouvons dès maintenant affirmer l'existence de processus synthétiques.

2° *Quantité de corps créatiniques formés aux dépens de protéines tissulaires ; signification de leur répartition.* — Pour l'inanition totale, les résultats sont en plein accord avec ceux trouvés par Mlle Pariset [7] : la quantité de composés créatiniques élaborés est déjà suffisante pour triompher de l'handicap créé par l'évaluation imprécises des quantités initiales.

Mais, comme on s'y était attendu, les chiffres parlent avec une éloquence particulière quand il s'agit du jeûne protéique : avec de l'azote protidique, les Rats 13 et 15 ont, par exemple, réussi à former, le premier 161 à 189, le second 178 à 209 mg. d'azote créatinique, c'est-à-dire des quantités voisines de leurs contenus initiaux, respectivement évalués à 203-221 et 272-258.

*
**

On ne peut manquer de noter que les composés créatiniques rejetés par l'urine, et d'origine protidique certaine, ne se répartissent pas de la même manière selon que le sujet a été soumis à un jeûne total ou à un jeûne protéique. Dans le premier cas, créatine et créatinine se forment en quantités comparables, la quantité de créatine rejetée est quelconque par rapport à la baisse de créatine corporelle. Dans le deuxième cas, il ne vient presque uniquement que de la créatinine et la quantité de créatine rejetée est, de loin, inférieure à celle dont l'organisme s'appauvrit.

Inanition protéique					Inanition totale				
Rat n°	Synthèse créatinique (N)	Créatinine rejetée (N)	Créatine rejetée (N)	Créatine perdue par l'organisme (N)	Rat n°	Synthèse créatinique (N)	Créatinine rejetée (N)	Créatine rejetée (N)	Créatine perdue par l'organisme (N)
12	154—126	179	58	111— 83	16	12 à (—12)	29,5	32,3	71 à 47
13	189—161	199	93	131—103	18	27 à 2	26,6	20,4	45 à 20
14	186—155	250	90	161—130	22	72 à 43	38,0	86,0	81 à 52
12	209—178	247	70	162—131	23	54 à 24	32,4	22,0	30 à 0
16	206—173	250	74	151—118	24	66 à 35	26,9	36,0	28 à (—3)
17	209—176	231	37	159— 92	25	67 à 35	58,6	25,3	49 à 17

Cette répartition de l'azote créatinique issu d'azote protidique, qui est différente dans les deux types de métabolisme endogène, n'exclut pas une formation directe de créatinine à partir de corps protidiques autres que la créatine mais, rapprochée du fait que la créatine ne subit ni catabolisme protidique ni catabolisme purique, elle se comprend par une formation primaire de créatine, une conversion secondaire en créatinine ; la dégradation protéique ménagée qui caractérise l'inanition azotée libérerait assez exactement la quantité de créatine commandée par le besoin et destinée à être transformée en créatinine, elle ferait donc apparaître moins de créatine dans l'urine qu'il n'en disparaîtrait simultanément de l'organisme. Au contraire, les quantités de créatine engendrées à la faveur d'un catabolisme endogène contingent intense dépasseraient le besoin, l'excédent serait retenu en quantités variables dans l'organisme ou rejeté en dehors en nature.

Nous nous sommes rangée ailleurs (section II, chap. IV) à l'avis de ceux qui voient dans la créatinine un catabolite de la créatine. Les faits ici rapportés nous montrent qu'il en est bien ainsi. L'on peut donc assigner à la créatine la double qualité de métabolite protidique et de précurseur de la créatinine, et par suite, à la créatinine, la qualité de catabolite protidique.

§ 4. — **Conclusions.**

1° Les quantités d'azote recueillies dans les excreta d'animaux soumis à l'inanition totale ou au jeûne protéique sont, au erreurs expérimentales près, exactement celles qu'a perdues l'organisme. Il n'y a donc aucune fuite mystérieuse d'azote et la notion d «'azote injustifié » n'est pas à retenir.

2° Le rapport nucléoplasmatique s'abaisse légèrement dans les deux régimes d'inanition mais reste cependant très proche de la normale ; le taux de l'azote créatinique n'est pas modifié par le jeûne protéique, il est augmenté par le jeûne complet. L'ensemble de ces variations, rapproché de l'importance considérable des déchets puriques et créatiniques dans les dépenses azotées endogènes, oblige à admettre une évolution purique et une évolution créatinique de certains éléments protidiques endogènes.

3° La preuve directe de l'existence de ces processus synthétiques peut être donnée : malgré l'incertitude qui pèse sur sa détermination au moment que l'on instaure le jeûne total ou le

jeûne azoté, le contenu du Rat en composés puriques et créatiniques se révèle toujours très inférieur aux quantités des mêmes composés récupérées dans les excreta au long du jeûne et dans l'organisme après la mort.

4° L'ampleur des phénomènes est la plus grande dans le cas du métabolisme endogène spécifique, et tout particulièrement dans la période d'état.

5° Dans la Daes, quand toutes les dégradations contingentes sont évitées, l'usure purique participe, au plus, pour 1/5 à l'excrétion purique totale.

L'excrétion purique de la Daes ne saurait donc plus être considérée comme l'indice légitime du métabolisme purique endogène minimum vrai.

6° Dans le jeûne azoté, les composés créatiniques urinaires d'origine protidique parviennent presque à équivaloir aux quantités initiales de créatine corporelle ; ils sont presque exclusivement constitués par de la créatinine ; la créatine tissulaire disparue n'est pas toute retrouvée en nature dans l'urine.

7° La répartition des substances créatiniques élaborées dans les deux types de jeûne permet de dire que la créatine possède la double qualité de métabolite purique et de précurseur normal de la créatinine.

La créatine et la créatinine sont ainsi, toutes deux, d'origine protidique.

BIBLIOGRAPHIE.

1. Chanutin (A.). — Studies on creatine and nitrogen content of the whole rat after the feeding of a variety of diets and after nephrectomy. *J. of biol. Chem.*, 1930, **89**, 765-774.
2. Chanutin (A.) and Shearer (L. D.). — The effect of fasting on the creatine and nitrogen content of the body and muscle of the white rat. *J. of biol. Chem.*, 1931, **91**, 475-480.
3. Chanutin (A.) and Silvette (H.). — The influence of fasting and creatine feeding upon the creatine content of the tissues and blood of the white rat. *J. of biol. Chem.*, 1928, **80**, 589-608.
4. Dohna-Schlobitten, Sigmar Graf Zu. — Kann die Stickstoffbilanz durch die Stickstoffsbestimmung in Nahrung und Ausscheidung hinreichend genau fest werden ? *Arch. f. Tierernahr. u. Tierzucht*, 1931, **6**, 415-438.
5. Lombroso (U.). — Sur le métabolisme de l'azote. Résumé et conclusions. *Arch. internat. Physiol.*, 1931, **34**, 362-379.
6. Lombroso (U.) et di Frisco (S.). — Sur le métabolisme de l'azote. II. Rapport entre l'azote des excreta des Rats à jeun et l'azote perdu par l'organisme. *Arch. internat. Physiol.*, 1930, **32**, 40-47.

7. Pariset (M^lle G.). — La formation synthétique des corps créatiniques aux dépens des protéines tissulaires. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1933, **16**, 291-304.
8. Terroine (E. F.). — Le métabolisme de l'azote. I. Dépenses, besoins, couverture. Presses universitaires de France. Paris, 1933.
9. Terroine (E. F.) et Boy (M^lle G.). — La répartition des représentants urinaires du métabolisme et sa signification physiologique. II. Le métabolisme protéique exogène. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1933, **15**, 1163-1220.
10. Terroine (E. F.), M^lle Champagne et Mourot (G.). — La répartition des représentants urinaires du métabolisme azoté et sa signification physiologique. III. La dépense azotée endogène spécifique minima chez diverses espèces homéothermes. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1933, **15**, 203-234.
11. Terroine (E. F.) et Nataf (M^lle B.). — Les agents exécutants du métabolisme azoté. I. Le système réticulo-endothélial. *Ann. Physiol. et Physicochim. biol.*, 1938, **14**, 145-181.
12. Truszkowski (R.). — Studies in purine metabolism. I. Variations in the nuclear plasmic ratio in the adult albino rat. II. Synthesis of purines by the adult mammalian organism. *B. J.*, 1926, **20**, 437-446.
13. Truszkowski (R.).— Studies in purine metabolism. V. The nuclear plasmic ratio in dogs in carbohydrate feeding and in starvation. *B. J.*, 1927, **21**, 1047-1053.

CONCLUSIONS GENERALES

Notre travail a eu pour objet d'apporter quelques précisions nouvelles sur le métabolisme des acides aminés, des composés nucléiniques et puriques, de la créatinine et de la créatine. Il a essentiellement consisté à suivre, dans l'excrétion urinaire et parfois dans les organismes, le destin subi par ces corps

— quand, endogènes, ils sont dégradés par l'organisme, à l'exclusion de toute forme azotée exogène ;

— quand, exogènes, ils sont administrés :

— soit au Rat, en sus d'une alimentation de base bien définie qui fut, le plus souvent, le régime glucidique strict, d'autres fois un régime couvrant plus ou moins largement tous les besoins ;

— soit au Lapin, en injection intraveineuse venant s'ajouter à une injection saline continue dont le but était d'activer la circulation générale, d'entretenir une sécrétion rénale abondante et régulière, de contrarier la rétention du produit injecté et de ses métabolistes intermédiaires et de favoriser l'apparition dans l'urine de certaines molécules fugaces qui, autrement, n'échapperaient pas à la transformation ;

— soit au porcelet, de telle manière que l'intensité de leur catabolisme soit l'unique variable, l'intensité de leur métabolisme demeurant, en particulier, inchangée.

Les résultats que nous avons obtenus sont résumés ci-après :

I.

Technique.

Nous avons tout d'abord adapté à nos besoins ou mis au point un certain nombre de techniques.

Nous avons, en particulier, montré que le Rat se prête à des expériences comportant l'étude complète du métabolisme azoté.

1° En apportant un modèle de cage à métabolisme qui, aussi bien chez le Rat nourri que chez le Rat inanitié, permet la récolte exacte et séparée des excreta, non souillée par les ingesta ;

2° En montrant comment il est possible de faire sur le Rat, malgré la faible grandeur absolue de son catabolisme, et quelle que soit son alimentation, l'analyse quotidienne de presque tous — l'analyse au moins semi-quotidienne de tous — les composés azotés excrémentitiels habituellement recherchés ;

3° En montrant que toute expérience dans laquelle le régime glucidique est pris comme régime de référence doit se dérouler tout entière dans la période d'état du jeûne protéique et que cette obligation peut être satisfaite avec le Rat, chez qui cette période s'étend, pour un sujet moyen, sur trois semaines environ.

II.

Evolution subie dans le temps par le catabolisme azoté endogène.

On sait que l'excrétion azotée déterminée par un régime sans azote, imposé sans interruption jusqu'à ce que la mort s'ensuive, dénonce par ses variations de grandeur et d'intensité, l'existence de trois phases dans le jeûne protéique : une phase de transition qui succède à l'alimentation mixte ; une phase d'état et une phase prémortelle, qui constituent essentiellement le jeûne azoté. L'intensité de la perte azotée urinaire (N urinaire par kg.-24 h.) décroît rapidement au cours de la première période, reste constante durant la seconde et, dans la dernière, augmente sans cesse jusqu'à la mort.

Nous avons montré sur le Rat qu'à l'intérieur de chacune de ces phases, la répartition des représentants urinaires ne cesse de se modifier, tout en gardant pour chacune d'elles, une physionomie caractéristique.

1° La perte azotée urinaire se présente, au travers du jeûne protéique, sous les traits suivants :

— La créatinine montre d'un bout à l'autre de l'expérience, une indépendance parfaite vis-à-vis de la grandeur de la perte azotée, diminuant légèrement et parallèlement au poids de l'animal.

— Au contraire, l'azote uréique, ammoniacal, aminé, de l'allantoïne et des bases puriques, de la créatine, se trouve sous la dépendance de la grandeur de la dégradation azotée.

2° Le fléchissement que l'écoulement de la période d'état détermine dans l'excrétion de ces dernières formes d'azote laisse à l'azote aminé et ammoniacal une importance à peu près constante, à l'azote de l'allantoïne, et surtout de la créatinine, une importance sensiblement accrue, mais celle qu'il concède à l'azote uréique est sans cesse en régression. Simultanément, et comme en complément de la chute de l'urée, l'écart entre la somme des valeurs trouvées expérimentalement pour les différentes formes d'azote étudiées et l'azote urinaire total grandit.

Il existe donc au moins une forme d'azote indéterminé, dont la valeur varie et dont l'importance peut atteindre 30-35 p. 100 de N total.

— Aux valeurs maxima de l'azote indéterminé correspondent précisément les valeurs minima de l'excrétion uréique. Comme nulle forme azotée autre que l'urée n'a perdu d'importance, on est amené à imaginer un balancement entre l'azote uréique et l'azote indéterminé, qui se manifesterait quand la dégradation endogène est devenue extrêmement basse, inférieure semble-t-il à 170 mg. N par kg.-24 heures environ.

3° Le taux de chaque constituant urinaire est assez exactement fonction de l'intensité de la dépense, et le même, que l'on s'adresse au jeûne protéique ou au jeûne total. C'est donc que, tout le long du jeûne, total ou seulement protéique, le degré des oxydations est fonction de leur intensité : il croît avec elle, rapidement d'abord, puis de moins en moins vite, et au delà de 400 mg. N par kg.-24 h., reste constant.

4° A cause de l'interdépendance qui existe entre degré et intensité des oxydations, l'étude de la perte azotée ne peut, à elle seule, renseigner sur le sort des albumines tissulaire dans le jeûne protéique.

5° Une modification nette de la répartition de la perte azotée coïncide avec le début de la période prémortelle. On voit s'estomper les traits caractéristiques de la dépense minimum et se préciser ceux des dépenses contingentes. C'est bien là un signe que l'organisme modifie alors quelque chose dans le cours des opérations métaboliques.

6° Les mêmes phases se reconnaissent, plus ramassées, dans le jeûne total. Dans la période d'état, l'intensité de la dégradation est légèrement croissante et plus élevée que dans le jeûne protéique parce que le combustible ternaire est alors principalement constitué par des lipides, non par des glucides.

III.

Participation de l'azote protidique, exogène ou endogène, aux déchets des groupes protidique, purique et créatinique.

Participation de l'azote protidique exogène aux déchets du groupe protidique.

L'adjonction individuelle des différents acides aminés à une alimentation de base, — tantôt alimentation strictement glucidique, tantôt alimentation couvrant assez exactement le besoin azoté —, donnée à des Rats adultes ou encore en croissance active, nous a montré les faits suivants :

1° L'uréification n'est pas également facile pour tous les acides aminés.

— L'histidine, la cystine, avec eux la guanidine, ne sont transformés en urée que pour une part très faible.

Ces corps opposent à la désamination, hépatique d'abord, rénale ensuite, une résistance certaine puisqu'ils sont abondamment rejetés en nature. Cette résistance est la plus grande pour la guanidine que le rein ne parvient pas à désaminer, alors qu'il le fait partiellement pour l'histidine, et, aidé par l'acidité que la transformation de cet acide aminé libère, pour la cystine.

— La tyrosine, l'alanine, l'acide aspartique sont assez facilement uréifiables mais ils doivent d'être incomplètement uréifiés à une désamination rénale facile, qui se traduit par une apparition d'ammoniaque accompagnée d'un rejet d'azote aminé médiocre ou nul.

— Le tryptophane et la leucine sont puissamment désaminés par le rein.

— La proline, le glycocolle, la lysine sont transformés presque totalement en urée, laissant apparaître un peu d'azote aminé et ammoniacal. Ils sont donc assez facilement désaminés par le rein.

— Enfin, l'arginine et l'ornithine donnent des quantités d'urée très grandes, supérieures à l'azote qu'elles ont introduit. Comme eles ne produisent nul effet nocif, il est concevable qu'elles ont facilité l'uréification d'un azote autre que le leur ; en fait, elles semblent bien diminuer l'azote indéterminé.

2° L'arginine et l'ornithine, en entraînant la transformation en urée d'un azote qui, sans elles, serait rejeté sous une forme

indéterminée, apporteraient un appui à la théorie de l'uréogenèse que Krebs et Henseleit ont formulée.

Participation de l'azote protidique aux déchets du groupe purique.

Elle a été étudiée de trois manières :

A) Utilisant la possibilité de faire varier la rétention azotée du porcelet par l'administration d'une ration tantôt privée de sels et tantôt couvrant tous les besoins minéraux, mais dont la valeur énergétique et la teneur en une albumine efficace restent constantes et de modifier ainsi l'intensité du catabolisme protidique sans que soient modifiées ni la quantité d'albumine ingérée et digérée, ni la quantité et la nature des acides aminés pénétrant dans l'organisme, nous avons pu constater :

1° Qu'une augmentation des excreta puriques correspond bien à l'augmentation d'excrétion azotée urinaire corrélative d'une diminution de la rétention azotée ;

2° Qu'il existe donc bien une relation directe entre la grandeur de l'élimination purique et la grandeur du catabolisme de la protéine ingérée ;

3° Que, au moins certains éléments de l'azote protidique exogène sont des générateurs de purines.

B) Des Rats ont été soumis au jeûne total ou au jeûne protéique jusqu'à ce que la mort s'ensuive. Leurs excreta ont été analysés ainsi que leurs organismes et que les organismes de sujets normaux.

Nous avons constaté que les quantités d'azote recueillies dans les excreta sont, aux erreurs expérimentales près, identiques à celles perdues par l'organisme.

Nous avons trouvé que la teneur des organismes totaux des sujets normaux en N total, N purique, N créatinique n'est pas une constante rigoureuse mais une grandeur enfermée dans certaines limites.

Ces deux observations nous ont autorisée à comparer, chez le Rat, dans le métabolisme endogène spécifique et dans le métabolisme endogène d'inanition totale, la baisse de contenu purique subie par l'organisme avec la quantité d'excreta puriques simultanément apparue. Il est résulté de ces expériences que :

1° Le rapport nucléoplasmatique s'abaisse légèrement dans les deux régimes d'inanition mais, cependant, reste très proche de la normale. La faiblesse de cette variation, rapprochée de

l'importance considérable des déchets puriques dans les dépenses azotées endogènes, et spécialement, dans la dépense endogène spécifique, oblige à admettre une évolution purique de certains éléments protidiques endogènes ;

2° La preuve directe de l'existence de ce processus synthétique peut être donnée : malgré l'incertitude qui pèse sur sa détermination au moment que l'on instaure le jeûne total ou le jeûne azoté, le contenu du Rat en composés puriques se révèle toujours très inférieur aux quantités des mêmes corps, ou de leurs catabolites puriques, récupérées dans les excreta au long du jeûne et dans l'organisme après la mort ;

3° L'ampleur des phénomènes est la plus grande dans le cas du métabolisme endogène spécifique, et tout particulièrement, dans la période d'état.

C) L'adjonction individuelle des différents acides aminés à une alimentation de base définie nous a permis de constater que :

1° Chez le Jeune Rat, placé au niveau de son métabolisme endogène minimum spécifique ou recevant une alimentation azotée et ternaire qui lui permet de se maintenir sans lui permettre de croître, une synthèse des corps puriques (allantoïne, acide urique et bases puriques) peut être mise en évidence sans doute possible, à partir de deux acides aminés : l'histidine, l'arginine.

— La synthèse purique ne se limite donc pas à la quantité de purines nécessaire pour la satisfaction du besoin purique ; quand un corps est susceptible de subir la transformation purique, l'importance de cette transformation est fonction, entre autres variables, de la quantité qui en est métabolisée.

2° Ajoutées à un régime qui couvre les besoins, l'arginine et l'histidine élèvent légèrement le rejet purique de l'adulte.

3° Aucun acide aminé ajouté au régime de jeûne azoté n'élève le rejet purique de l'adulte ; au contraire, tous semblent l'abaisser.

Si ce fait est exact, il peut être interprété dans le sens d'une économie du métabolisme purique permise par l'apport d'azote aminé ; venant se fixer sur le nucléotide à hypoxanthine, il épargnerait à ce corps la dégradation purique en régénérant le nucléotide à adénine.

Ainsi l'arginine et l'histidine contribueraient à la synthèse purique par leurs groupements caractéristiques ; les autres aci-

des aminés pourraient influencer le rejet purique par la livraison de leur groupement α-aminé.

4° Il n'existe entre le Rat adulte et le Rat jeune que des différences de degré dans leur aptitude à former des purines à partir de l'azote protidique.

Evolution créatinique de l'azote protidique.

Elle a été étudiée par deux procédés :

A) Comme pour les purines, la quantité d'azote créatinique disparu de l'organisme et la quantité d'azote créatinique apparu dans les excreta sous l'influence des deux types de jeûne, ont été comparées chez le Rat, afin de donner la preuve directe d'une synthèse créatinique s'effectuant aux dépens des protéines tissulaires. Nous avons vu :

1° Que le taux de l'azote créatinique dans l'azote total n'est pas modifié par le jeûne protéique, qu'il est augmenté par le jeûne complet ; ce qui, rapproché de l'importance des déchets créatiniques dans la dépense azotée endogène, et singulièrement, dans la dépense azotée endogène spécifique, oblige à admettre une évolution créatinique de certains éléments protidiques endogènes ;

2° La preuve directe d'un intense processus synthétique peut être donnée : malgré l'imprécision avec laquelle est évalué le contenu créatinique initial du sujet expérimenté, les quantités de corps créatiniques urinaires dépassent de loin les quantités de ces mêmes corps qui ont disparu de l'organisme ; dans le jeûne azoté, les composés créatiniques urinaires d'origine protidique parviennent presque à équivaloir aux quantités initiales de créatine corporelle ;

3° Les composés créatiniques urinaires élaborés aux dépens des protéines tissulaires ne se répartissent pa de la même façon entre la créatinine et la créatine dans les deux types de jeûne : dans le jeûne protéique, ils sont presque exclusivement constitués par de la créatinine ; dans le jeûne total, la créatinine et la créatine sont éliminées en quantités comparables.

4° La créatine tissulaire disparue n'est pas retrouvée tout entière en nature quand il s'agit du jeûne azoté ; dans le jeûne complet, elle est quelconque par rapport à la créatine éliminée.

B) Le rôle joué par les différents acides aminés dans la genèse créatinique a été précisé par l'étude des effets de leur ad-

jonction individuelle à différents régimes, régime glucidique et équilibre azoté strict.

1° Aucun acide aminé n'a pu élever l'excrétion de la créatinine.

2° Tous ont pu élever l'excrétion de la créatine.

3° Une indépendance, au moins partielle, des processus de formation de la créatinine vis-à-vis de ceux de formation de la créatine s'affirme une fois de plus. Cela n'implique pas que la créatinine ne tire pas son origine des mêmes corps que la créatine ou de la créatine elle-même.

4° L'arginine et l'histidine, le glycocolle montrent une aptitude particulière à engendrer la créatine.

5° La signification de la banalité de la créatinogenèse, de la supériorité de l'arginine, de l'histidine et du glycocolle est discutée.

Il n'existe entre le Rat adulte et le Rat jeune que des différences de degré dans leur aptitude à former des substances créatiniques à partir de l'azote protidique.

IV.

Evolution des composés nucléiniques et puriques, distribution de leur azote aux différentes formes azotées excrémentitielles.

Des Rats adultes, placés au minimum de leur dépense azotée, ont reçu diverses substances nucléiniques ou puriques, de l'allantoïne, de l'acide allantoïque, que l'on ajoutait à l'alimentation de base ou injectait dans le péritoine.

Des Lapins, dont la sécrétion rénale était activée et régularisée par une injection saline continue, ont reçu, dans la veine jugulaire, de l'acide nucléinique, de l'acide urique, de l'allantoïne, de l'acide allantoïque ; l'urine était récoltée par cathétérisme des uretères et analysée d'heure en heure.

1° L'excrétion purique due au seul catabolisme des substances étudiées était tout entière exprimée par la somme des corps puriques déterminés par double précipitation cuivreuse selon Krüger et Schmid, et par l'allantoïne déterminée par la méthode de Fosse et collaborateurs.

2° Jamais l'excrétion purique ainsi définie n'a contenu tout l'azote purique métabolisé.

3° La considération de cohérence entre les valeurs trouvées à la récupération purique pour un même corps ingéré par différents sujets indique, dans certains cas, que l'absorption doit précéder toute destruction. Cela nous permet de dire que, chez le Rat, le déficit purique est de, environ 20 p. 100 pour l'acide nucléinique de levure, 30-35 p. 100 pour la guanosine.

4° Chez les mammifères inférieurs, une part de l'azote purique, parvenu au stade allantoïne, va à l'urée, en empruntant vraisemblablement la voie suivante :

allantoïne ⟶ acide allantoïque ⟶ urée (+ acide glyoxylique)

Tout se passe comme si l'organisme renfermait une allantoïnase et une allantoïcase.

Car :

— l'allantoïne est partiellement détruite par le Rat et le Lapin et elle est rejetée en urée.

— l'acide allantoïque n'est pas tout entier éliminé en nature mais est partiellement décomposé en urée et acide glyoxylique : l'azote de l'acide allantoïque qu'on ne retrouve pas en nature se retrouve dans l'urée (Rats) ; on a pu observer, à froid, une réaction glyoxylique positive dans l'urine de Lapins surchargés d'allantoate et seulement dans l'urine de tels animaux.

— l'acide allantoïque se rencontre toujours à l'état de traces dans l'urine qui sourd du rein ; sa présence ne peut être imputée à une décomposition de l'allantoïne survenue dans l'urine déjà sécrétée. Il ne peut donc qu'avoir été cédé à l'urine par le flot sanguin rénal. Il est donc un produit constant du métabolisme azoté.

— les quantités d'acide allantoïque présentes dans l'urine recueillie par cathétérisme uretéral sont fonction de la quantité d'allantoïne qui circule dans l'organisme, comme il est raisonnable qu'il en soit d'un métabolite de l'allantoïne.

5° Chez les êtres vivants, le métabolisme purique ne diffère que par l'importance relative des produits excrémentitiels, non par leur nature.

6° La créatinine reste invariable dans tous les cas ; la créatine n'augmente que si le métabolisme azoté tout entier est troublé.

7° L'excrétion purique urinaire n'exprime pas la grandeur du métabolisme purique : elle est la résultante entre la synthèse purique d'origine protéique et l'uréification d'une part d'allantoïne.

Dans la dépense azotée endogène spécifique, alors que toutes

les dégradations contingentes sont évitées, l'usure purique participe, au plus, pour 1/5 à l'excrétion purique totale.

L'excrétion purique de la dépense azotée endogène spécifique ne saurait donc plus être considérée comme l'indice légitime du métabolisme purique vrai.

V.

Sort fait, *in vivo*, à la créatine et à la créatinine.

Il a été étudié sur le Rat et sur le Lapin.

L'administration réitérée — injections intrapéritonéales, ingestions — de créatinine et de créatine à des Rats soumis à l'inanition protéique ou à un régime couvrant sensiblement ou largement les besoins ;

L'injection intraveineuse de doses massives de créatine ou de créatinine, faite à des Lapins recevant de manière continue une injection saline dans la jugulaire, nous ont montré que :

1° La créatinine est un produit terminal du métabolisme azoté : elle ne subit ni catabolisme protidique, ni catabolisme purique, ni conversion en créatine ; elle passe tout entière dans l'urine.

2° L'aptitude du Rat à fixer la créatine est fort médiocre et, avec la répétition des injections de créatine, l'extra-créatinurie finit toujours, — bien qu'après un temps plus ou moins long, commandé, semble-t-il, par le sexe du sujet, par la richesse protidique de son alimentation — par équivaloir à la quantité de créatine injectée.

3° La créatine ne subit ni catabolisme protidique ni catabolisme purique.

4° L'administration de créatine ne modifie la créatinine urinaire chez le Rat que si elle est faite à des doses considérables, supérieures au quadruple de l'excrétion créatinique totale normale.

5° Une injection de créatine, unique mais massive, suffit à élever immédiatement, dès la première heure, la créatininurie du Lapin.

6° Le taux de conversion de la créatine en créatinine est, *in vivo*, extrêmement faible.

7° Etant donné que l'organisme ne transforme pas la créatine en dérivés puriques ou en déchets protidiques, la répartition

des composés créatiniques qui s'élaborent aux dépens d'azote protidique et la comparaison de la créatine rejetée et de la créatine corporelle disparue sont telles, dans les métabolismes endogènes, qu'elles obligent à admettre une formation primaire de créatine, une conversion secondaire en créatinine.

8° Les raisons pour lesquelles une influence directe de l'introduction de créatine sur la créatininurie ne peut toujours être observée sont discutées. Si le Rat peut se comporter autrement que l'Homme et le Chien et élever plus difficilement que ses derniers sa créatininurie, ce pourrait être à cause de sa médiocre aptitude à retenir la créatine exogène.

9° La créatinine est bien un catabolite de la créatine et, puisque celle-ci est issue des protides, toutes deux sont des métabolites protidiques.

DEUXIÈME THÈSE.

Recherches expérimentales sur le dosage de l'arginine et de l'histidine.

INTRODUCTION

Lorsque l'on veut déterminer la teneur en arginine d'un hydrolysat protidique, on songe immédiatement à adopter la méthode à l'arginase, que la spécificité d'action du ferment, la simplicité et l'exactitude du dosage de l'urée apparue, font rapide et précise.

Mais si l'on veut connaître la teneur en histidine de ce même hydrolysat, la tâche est loin d'être aussi aisée. Parmi les méthodes élaborées pour le dosage de l'histidine, il n'en est pas une dont la réaction fondamentale, rigoureusement spécifique de cet acide aminé, le touchât d'emblée, seul au milieu de tous les autres, et l'on ne peut doser l'histidine correctement qu'au prix de son isolement préalable.

Or, l'arginine ne reste indifférente à aucun des procédés — précipitation argentique, flavianique, mercurique — auxquels on a recours pour extraire quantitativement l'histidine ; et le dosage de l'histidine seule n'est pas loin d'être aussi complexe que celui du dosage simultané et individuel des deux bases ; et si, ayant à doser, à la fois, arginine et histidine, on exécute deux dosages initialement séparés — de l'arginine d'une part, par la méthode à l'arginase ; de l'histidine d'autre part par l'isolement de l'acide aminé dans un premier temps, l'application de l'une des méthodes correctes de sa détermination en solution pure dans un deuxième temps — on s'assure, certes, les avantages de l'arginase, mais on peut se demander si l'on retire toujours le plein bénéfice des opérations qui ont abouti à l'isolement de l'histidine et qui, convenablement menées, eussent, en même temps, abouti à l'isolement de l'arginine.

C'est pourquoi nous avons voulu comparer dans leur commodité et leur exactitude, différentes méthodes de dosage de l'arginine et de l'histidine en solution pure, choisies entre celles que permettent d'imaginer les propriétés des deux bases, pour ce qu'elles ne laisseraient point accomplir un travail pénible sans l'utiliser au mieux et pour ce qu'elles paraissaient immédiatement applicables aux hydrolysats protidiques.

Notre travail se complète naturellement par une courte étude sur l'obtention des hydrolysats et la manière dont il convient de leur appliquer les méthodes de dosage décrites pour les solutions pures.

Les réactions essentielles, propres à l'histidine et à l'arginine, que nous avons exploitées, ne sont pas nouvelles. En ayant emprunté le principe, telle manière utile de mise en œuvre, nous les avons combinées de façons différant en quelque point de celles qu'ont déjà choisies les auteurs qui se sont occupés du dosage des deux bases, modifiant, en outre, certains détails techniques, à notre convenance, ou parce que des conditions expérimentales plus adéquates au but visé étaient ainsi réalisées (1).

---

(1) Nous ne donnerons aucune référence bibliographique : toute la bibliographie relative aux différentes méthodes proposées pour le dosage de l'histidine et de l'arginine et, en particulier, tous les travaux auxquels nous avons fait allusion, sont contenus dans la monographie publiée par Bussit (J.) : Recherches analytiques sur l'arginine et l'histidine. Actualités scientifiques et industrielles. Exposés de chimie analytique. 1935, n° 272, Hermann, Paris.

CHAPITRE I.

Les propriétés de l'arginine et de l'histidine mises à profit pour l'établissement des méthodes étudiées.

I. — Précipitation quantitative de l'histidinate et de l'arginate d'argent par la baryte : possibilité d'isoler, a partir d'un milieu complexe, l'arginine et l'histidine réunies.

L'arginine et l'histidine, les acides apartique et glutamique forment avec l'argent des sels qui précipitent par l'ammoniaque et la baryte, mais dont le comportement vis-à-vis d'un excès de réactif n'est pas le même : l'histidinate et l'arginate d'argent sont stables, les combinaisons issues des acides dicarboxylés se décomposent. Ce fait a servi à Kossel et Kutscher pour instituer la première méthode de dosage individuel de l'arginine et de l'histidine ; utilisé avec des variantes opératoires plus ou moins importantes, il reste le principe sur lequel reposent de nombreuses méthodes proposées ultérieurement (Kossel et Patten ; Kossel et Pringle ; Kossel et Standt ; Weiss ; Kossel et Edlbacher ; Osborne, Leavenworth et Brautbecht; Vickery et Leavenworth, etc...).

La critique qui était faite à ces méthodes, de la nécessité de manipuler de grands volumes, tenait à la nature des sels d'argent employés ; elle n'a plus sa raison d'être si, à la manière de Bussit, on choisit comme donateur d'argent, l'acétate et non le nitrate, le sulfate ou l'oxyde : sous de très faibles volumes, une dizaine de cm^3, Bussit parvient, en effet à précipiter quantitativemnet, à moins que 1 p. 100 près, des quantités d'arginine et d'histidine de l'ordre de la centaine de mg.

Nous avons vérifié la précipitation complète de l'arginate et de l'histidinate d'argent par la baryte, la possibilité de réaliser

des précipitations double, triple et même quadruple, qui fussent de même qualité qu'une précipitation unique et permissent d'éliminer toute trace d'acide aspartique ou glutamique.

A part quelques essais conduits avec le lactate d'argent — lequel convient parfaitement —, nous nous sommes servis, comme Bussɪᴛ, de l'acétate d'argent ; toutefois, afin de pouvoir travailler avec un produit toujours identique, nous l'avons employé en solution *légèrement* acétique, non en pâte.

TABLEAU I.

Mis en œuvre (mg.)		N du dernier précipité argentique (mg.)	Différence en p. 100	
Lactate d'argent.				
N histidine	19,4	19,25	— 0,7	1 précipitation
—	5,20	5,18	— 0,2	—
Acétate d'argent.				
N histidine	20,2	20,0	— 1,0	1 —
—	20,2	20,15	— 0,2	2 —
—	9,16	9,16	0	1 précipitation
—	9,16	9,09	— 0,7	acide trichloracét.
N arginine.....	15,82	15,8	— 0,2	1 précipitation
N histidine.. 10,1 N arginine.. 34,2	44,3	44,35	+ 0,1	4 —
N acide aspartique	10,3	0,42	— 96	2 —
—	10,3	0,46	— 95,7	2 —
—	10,3	0,02	— 99,8	4 —
N acide glutamique	13,0	0,28	— 98	2 —
—	13,0	0,22	— 97,9	2 —
—	13,0	0	—100	4 —

La solution d'acide aminé, neutre et froide, est placée dans un tube centrifugeur ; on ajoute de la solution saturée d'acétate d'argent en excès (une goutte de liquide doit donner, en tombant dans un peu d'eau de baryte contenue dans un verre de montre, une couleur chamois ou brune), puis, de l'eau de baryte (1) jusqu'au début de virage de la phénolphtaléine quand il n'est pas d'arginine en réaction, un léger lait de baryte jusqu'à saturation du milieu dans le cas contraire. Le précipité qui se forme est repris et lavé trois fois par centrifugation, avec, successivement, 100,50 et 50 cm³ d'eau alcalinisée par la

(1) Baryte fraîchement recristallisée.

baryte ; on le dissout à chaud dans l'acide acétique à 10 p. 100 ; si l'on fait une précipitation unique, la solution obtenue est transvasée par siphonage dans un matras de kjeldahl, et son azote est déterminé ; si l'on fait des précipitations répétées, elle est pourvue de la quantité suffisante d'acétate d'argent, puis additionnée de baryte etc... et l'azote du dernier précipité argentique est déterminée sur la solution acétique de celui-ci.

La précipitation argenticobarytique de l'arginine et de l'histidine — adjonction d'acétate d'argent, puis de baryte jusqu'à saturation, pour former et précipiter les histidinate et arginate d'argent — est bien quantitative ; elle l'est encore en présence d'acide trichloracétique et, pourvu que l'on procède à un nombre de précipitations suffisant, en présence d'acide aspartique ou glutamique (tableau I).

Grâce à elle, le problème du dosage de l'arginine et de l'histidine présentes dans un milieu donné — hydrolysat protidique par exemple — pourra se ramener à celui de la séparation et du dosage des deux corps lorsqu'ils sont contenus, ensemble et seuls, dans une même solution. Il suffira de l'appliquer le nombre de fois qu'il sera nécessaire pour obtenir un précipité argentique de teneur azotée devenue constante.

***

II. — Précipitation quantitative de l'histidine, partielle de l'arginine par un sel d'argent, en présence de baryte : possibilité de séparer l'arginine et l'histidine en solution pure par précipitation fractionnée.

Nous avons fait la constatation suivante :

La solution neutre d'acide aminé étant mesurée exactement (10 cm^3) dans un vase centrifugeur, ajoutons-lui, tout en agitant, de l'eau de baryte d'abord, un excès d'acétate d'argent en solution saturée à peine acétique ensuite. Centrifugeons, lavons le culot par de l'eau à peine alcalinisée avec de la baryte, utilisant successivement 100, 50 et 50 cm^3 de liquide de lavage ; dissolvons le précipité dans l'acide acétique pour doser l'azote total sur la solution obtenue, ou bien pour recommencer, après neutralisation par la baryte, une ou plusieurs précipitations par l'acétate d'argent avant de terminer par la minéralisation, en vue du dosage de l'azote, du dernier précipité obtenu (Tableau II).

TABLEAU II.

N mis en œuvre (mg.)			Eau de baryte (cm³)	Solution saturée sel d'argent (cm³)	N du précipité argentique	Différence p. 100	
N arginine	N histidine	N total					
			Lactate d'argent.				
	19,4		100	20	19,3	— 0,5	1 précipitation
	5,20		100	10	5,22	+ 0,4	1 —
			Acétate d'argent.				
	20,2		100	20	20,0	— 1,0	1 précipitation
	20,2		10	20	20,0	— 1,0	1 —
	20,2		5	20	20,15	— 0,2	2 —
	21,0		5	20	20,95	— 0,2	4 —
26,2			200	40	9,4	— 64,1	1 —
26,2			100	40	8,0	— 69,5	1 —
26,2			40	40	7,6	— 71,0	1 —

Ainsi : que l'on ajoute la baryte à l'histidinate d'argent ou que l'on ajoute l'argent à la solution contenant l'histidine et de la baryte, la précipitation de l'acide aminé est également bonne ; au contraire, alors que tout à l'heure, l'arginine se retrouvait intégralement dans le précipité, elle n'y apparaît plus, dans les conditions nouvelles de précipitation, que pour une faible part.

Un procédé de séparation de l'arginine et de l'histidine par séparation fractionnée, tiré de cette observation que nous venons de faire, de la précipitation quantitative de l'histidine, partielle de l'arginine, par adjonction d'un sel d'argent soluble à leur solution rendue alcaline par la baryte, mérite-t-il d'être adopté plutôt que les procédés habituels, dont l'un utilise la précipitation de l'histidine en complexe mercurique par le réactif d'Hopkins, un autre les différences de solubilité des flavianates d'arginine, un troisième le fait que la précipitation de l'histidinate et de l'arginate d'argent par la baryte, sont deux fonctions distinctes du pH ?

Au procédé à l'acide flavianique, il est reproché de supposer une connaissance préalable de la teneur en histidine de la solution à analyser afin que les opérations pussent être faites à des dilutions pour lesquelles le flavianate d'histidine est soluble.

Le procédé qui consiste à précipiter l'histidine à l'état de complexe mercurique ne peut, si l'on s'en tient aux constatations de

Bussit, être considéré comme sûr : Bussit voit, en effet, que, s'il n'est pas perdu d'histidine au cours de la précipitation mercurique, nul réactif — réactif d'Hopkins pur ou dilué, acide sulfurique de concentration égale à celle qui assure la précipitation totale — ne peut être employé impunément pour les lavages du précipité ; que, d'autre part, l'entraînement de l'arginine peut être considérable, qu'il obligerait donc à de multiples précipitations dont chacune aggraverait l'importance des pertes subies sur l'histidine au moment du lavage du précipité et de sa filtration. Il est toutefois possible que la centrifugation se fût montrée meilleure que la filtration.

Il reste à choisir entre le procédé nouvellement proposé par nous et le procédé employé par Vickery et Leavenworth, de la séparation de l'arginine et de l'histidine par précipitation barytique, à des pH différents, de leurs sels d'argent. Tous deux permettent de précipiter totalement l'histidine, de n'en pas perdre en procédant à des précipitations successives ; lequel comporte la moindre souillure par l'arginine, lequel est d'une application plus facile ?

Pour être assuré d'avoir précipité tout l'histidinate d'argent par la baryte, il faut atteindre un pH de 7,2 ; mais à pH = 7,2, en l'absence d'histidine, 30 p. 100 d'arginate ont déjà précipité ou ont été entraînés, c'est-à-dire sensiblement la même quantité que lorsque nous précipitons l'arginine par l'argent, en présence de baryte.

Il n'est pas facile de connaître avec précision la valeur du pH pour laquelle on arrête la précipitation de l'histidinate d'argent ; or, si cette valeur s'abaisse au-dessous de 7,2, la précipitation de l'histidinate devient bien vite incomplète : réalisée par Bussit à pH 6,98 dans un cas, 7,14 dans l'autre, elle conduit à la perte de 40 mg. sur 108, de 10,2 sur 138,2 ; si, au contraire, cette valeur s'élève au-dessus de 7,2, la proportion d'arginine entraînée croît rapidement : Bussit la trouve de 50 p. 100 à pH = 7,65.

En précipitant l'histidine, en présence de baryte, par un sel d'argent, nous nous évitons donc une mesure de pH, nous ne risquons pas de précipiter imparfaitement l'histidine, et le complexe obtenu n'est ni plus ni moins souillé par l'arginate ou l'arginine que dans tout autre procédé. Nous allons voir qu'on arrive bien, ainsi faisant, à séparer exactement l'arginine et l'histidine.

b) Dans un vase centrifugeur pyrex, on introduit des quantités exactement mesurées de solutions titrées d'arginine et d'histidine (10 et 10 cm^3), puis 10 cm^3 d'eau de baryte et, tout en agi-

tant, 20 cm³ d'acétate d'argent en solution saturée acétique : l'histidine précipite, de l'arginine précipite aussi ou est entraînée par l'oxyde d'argent qui prend naissance en milieu alcalin.

On centrifuge, décante le liquide surnageant qui ne contient que de l'arginine et, après l'avoir acidifié, le met de côté ; le culot est lavé trois fois par centrifugation avec de l'eau à peine alcalinisée par de l'eau de baryte, les eaux de lavage vont rejoindre le premier liquide décanté.

Le précipité, lavé, est dissous dans 10 cm³, exactement mesurés, d'acide acétique 10 p. 100, à chaud ; alors, cependant qu'on agite vivement, on ajoute une solution de KCl n/10 en quantité équimoléculaire à l'acétate d'argent initialement ajouté afin de dissocier l'arginate et l'histidinate d'argent formés. Après refroidissement, on ajoute la quantité d'eau de baryte qui neutralise les 10 cm³ d'acide acétique employés, puis encore 10 cm³ d'eau de baryte et l'on recommence une deuxième, une troisième... précipitation par l'acétate d'argent, suivie des mêmes opérations de purification.

Après la quatrième précipitation, la teneur en azote du précipité ne change plus, les liquides décantés ne contiennent plus d'azote ou seulement en quantité insignifiante.

L'azote du dernier précipité obtenu est estimé égal à l'azote histidinique ; l'azote contenu dans les liquides de décantation est estimé égal à l'azote de l'arginine.

TABLEAU III.

Mis en œuvre mg.		Trouvé (mg.)						Différence p. 100	
		N arginine (N des liquides décantés)							
N arginine	N histidine	I	II	III	VI	Total	N histidine (N du 4e précipité argentique	N arginine	N histidine
0	21,0	—	—	—	—	—	20,95	—	— 0,2
23,7	10,5	12,0	7,5	2,05	1,25	22,8	11,4	— 3,8	+ 8,6
23,7	10,5	—	—	—	—	23,5	10,6	— 0,8	+ 1
23,7	21,0	—	—	—	—	—	20,7	—	— 1,4
23,7	21,0	—	—	—	—	—	21,0	—	0
23,7	21,0	—	—	—	—	23,6	21,0	— 0,4	0
23,7	0	—	—	—	—	—	1,8		

Les résultats (Tableau III) sont excellents quand il est à peu près autant d'azote histidinique que d'azote arginique en œuvre; ils deviennent moins bons quand l'azote de l'histidine est notable-

ment inférieur à l'azote de l'arginine ; dans le cas extrême où l'on n'avait nulle histidine en œuvre mais seulement de l'arginine, on a encore obtenu, après une quadruple précipitation, un précipité contenant environ 8 p. 100 de l'arginine (1,8 mg. sur 23,7). On devra donc continuer la précipitation de l'histidine jusqu'à ce que le précipité obtenu ait une teneur azotée constante, jusqu'à ce que les liquides de décantation soient pratiquement exempts d'azote.

En résumé, on pourra séparer l'arginine et l'histidine d'une solution pure, par une série de précipitations argentiques, effectuées ainsi : adjonction d'acétate d'argent à la solution *au préalable* rendue alcaline par l'eau de baryte ; on obtiendra d'une part l'histidinate d'argent précipité, d'autre part l'arginine demeurée en solution, et l'on dosera leur azote. L'erreur faite peut n'être pas supérieure à 1 p. 100.

*
**

III. — Conditions de la décomposition exacte de l'arginine en ornithine et ammoniac sous l'influence des alcalis : Possibilité de doser l'arginine et l'histidine en solution pure et possibilité d'isoler l'histidine d'un hydrolysat protidique après décomposition alcaline de l'arginine.

1° *Décomposition de l'arginine, seule en solution, ou accompagnée d'histidine.*

Tandis que l'histidine demeure, dans une large mesure, inattaquée, l'arginine est, à chaud, facilement décomposée en ornithine et ammoniac par les alcalis.

Différents auteurs ont mis à profit cette propriété pour doser l'arginine sous forme de l'ammoniac engendré par sa décomposition. Mais il faut reconnaître que leur manière de faire est extrêmement variable, que leurs résultats ne sont pas exempts de critiques : Van Slyke fait bouillir l'arginine six heures durant, au réfrigérant à reflux, avec de la potasse à 50 p. 100 ; or, dans ces conditions, l'ornithine est attaquée, puisque, traitant ainsi de l'arginine par de la soude caustique à 20 et 40 p. 100, Bussit retrouve respectivement 49 et 178 mg. d'azote arginique contre 46,5 et 170 mis en œuvre ; Plimmer, qui abaisse la concentration de l'alcali à 20 p. 100 observe que l'arginine n'est pas entièrement décomposée mais que déjà, dans ces conditions, l'histidine est légèrement attaquée ; Osborne, Leavenworth et Brautlecht enfin se contentent de soude n/10.

Si la décomposition de l'arginine pouvait être réalisée exactement dans des conditions qui respectent absolument l'histidine, il est évident qu'on détiendrait là un procédé de choix pour séparer l'arginine et l'histidine.

Puisque nous savons que l'ornithine et l'histidine ne restent pas indéfiniment attaquées, nous avons intérêt à chercher à circonscrire étroitement les conditions suffisantes pour la décomposition exacte de l'arginine ; à nous assurer, les ayant trouvées, qu'elles n'altèrent point l'histidine en donnant de l'ammoniac qu'on attribuerait au groupement guanidique de l'arginine.

Nous avons fait des essais systématiques de décomposition de l'arginine, accompagnée ou non d'histidine, par des alcalis faibles et dilués. Pour cela, nous avons remplacé l'ébullition au réfrigérant à reflux par le passage à l'autoclave, qui permet d'opérer en tubes scellés, évitant ainsi toute perte d'ammoniac.

c) Les essais ont été faits dans un appareil de verre pyrex, formé de deux boules A et B d'inégales dimensions, réunies entre elles par un tube en forme de V renversé, et prolongées par un long tube destiné à être fermé au chalumeau après introduction de la solution à analyser et des réactifs.

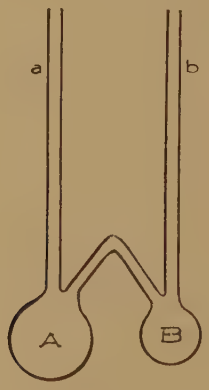


FIGURE 1.

On place dans la grosse boule A la solution analysée, puis l'agent hydrolysant que l'on fait servir au lavage du tube a A au cas où de la solution analysée aurait adhéré à ses parois ; on place dans la petite boule B de l'acide sulfurique environ 3 n, qui devra fixer, au cours de l'attaque sous pression, les vapeurs ammoniacales.

On procède à l'attaque à l'autoclave, pendant les durées variables et à différentes températures.

L'hydrolyse terminée, on brise les extrémités a et b des tubes, on mêle et recueille quantitativement les liquides contenus en A et B, puis on distille dans l'appareil de Parnas-Wagner, recueillant l'ammoniac déplacé dans l'acide titré n/70.

La décomposition exacte de l'arginine doit livrer, sous forme d'ammoniac, la moitié et rien que la moitié, de l'azote total de l'arginine (résultats, tableau IV).

Fonction de la *quantité* d'ions alcalins présents dans le milieu, et fonction de la température, la décomposition de l'arginine est difficilement réalisée par les alcalis peu solubles (faibles volumes de CO_3 Ba et Co_3 Li_2 en suspension), malgré des durées d'action prolongées et des températures élevées ; elle est ,au contraire, rapidement effectuée par les alcalis solubles : CO_3 Na_2, eau de baryte, soude, et par le mélange carbonate de soude-carbonate de lithium. Agissant à des concentrations convenables, d'ailleurs faibles, ces derniers libèrent des quantités d'ammoniac très sensiblement égales — à moins que 1 p. 100 près — à celles qu'indique la théorie et, donc, n'attaquent pas l'ornithine.

L'histidine est, plus que l'ornithine, sensible à leur action. Tandis qu'une solution d'arginine chauffée à 140° pendant 45 à 60 minutes avec de l'eau de baryte ou du carbonate de soude en quantités convenables, libère, tout juste l'ammoniac du noyau guanidique, une solution d'arginine et d'histidine traitée d'identique manière donne naissance à 1-2 p. 100 d'ammoniac en surplus de celui qui peut naître du groupement guanidique de l'arginine.

Mais, si l'agent hydrolysant est le mélange [CO_3Na_2, CO_3Li_2], les conditions d'expérience sont également bonnes quand l'arginine est, ou n'est pas, accompagnée d'histidine : l'ammoniac formé est, à moins de 1 p. 100 près, égal à l'ammoniac théoriquement à provenir de l'arginine.

Au total, étant donnée une solution d'arginine et d'histidine, on en pourra déterminer avec, au plus, 1 p. 100 d'erreur, la concentration en ces deux corps si l'on procède sur elle :

— au dosage de N total ; d'où (N arginine + N histidine) ;

— à la décomposition alcaline de l'arginine, réalisée par un mélange de carbonate de soude et de carbonate de lithium agissant à 140° durant 40 minutes ; au dosage de NH_3 apparu. D'où :

N arginine = 2 N de NH_3 apparu au cours de l'hydrolyse alcaline.

N histidine = N total — 2 N de NH_3 apparu au cours de l'hydrolyse alcaline.

TABLEA

Décomposition de l'arginine, accompagné

N arginine en réaction (mg.)	Agent d'hydrolyse	Température d°C	Durée (m.)	N guanidique en réaction (mg.)	N ammoniacal trouvé (mg.)	Différence p. 100
	Arginine seule.					
31,92	10 cm³ NaOH 2 n	140	60	15,96	16,1	+ 0,8
31,92	5 cm³ CO_3Na_2 n	140	60	15,96	15,84	— 0,8
31,92	10 —	140	60	15,96	15,90	— 0,04
31,92	20 —	140	60	15,96	16,1	+ 1
31,92	10 cm³ CO_3Ba en suspension	140	60	15,96	3,35	—79
31,92	10 cm³ CO_3Li_2 en suspension	118	75	15,96	4,0	—75
31,92	10 —	140	50	15,96	15,4	— 3,5
31,92	10 —	135	75	15,96	15,32	— 4
31,92	10 —	140	90	15,96	15,49	— 2,8
34,50	10 cm³ Eau de baryte (0,3 n environ)	130	20	17,25	13,30	—22,4
33,53	10 —	140	40	16,76	16,30	— 2,8
33,53	10 —	140	45	16,76	16,55	— 1,3
33,53	15 —	140	45	16,76	16,59	— 0,8
33,53	15 —	140	60	16,76	16,75	— 0,1
34,50	20 —	140	45	17,26	17,20	— 0,3
35,50	5 cm³ CO_3Na_2 n ; 10 cm³ CO_3Li_2 en suspension	140	45	17,75	17,81	+ 0,36
35,50	5 — 10 —	140	40	17,75	17,77	+ 0,01
35,50	5 — 10 —	140	30	17,75	17,46	— 1,7

V.

u non d'histidine, par les alcalis dilués, sous pression.

N arginine en réaction (mg.)	N histidine en réaction (mg.)	Agent d'hydrolyse	Température d°C	Durée (m.)	N guanidique en réaction (mg.)	N ammoniacal trouvé (mg.)	Différence p. 100
		Arginine + Histidine					
31,92	10,97	5 cm³ CO_3Na_2 n	140	60	15,96	15,66	—1,9
31,92	10,97	10 —	140	60	15,96	16,19	+1,5
31,92	10,97	20 —	140	60	15,96	16,43	+3
		Les alcalis peu solubles n'ayant pu décomposer l'arginine, aucun essai n'a été fait, avec eux, sur des solutions contenant à la fois de l'arginine et de l'histidine.					
33,53	21,95	15 cm³ Eau de baryte (0,3 n environ)	140	45	16,76	16,17	—3,5
33,53	21,95	15 —	140	45	16,76	16,92	+0,95
33,53	21,95	15 —	140	45	16,76	16,90	+0,9
33,53	21,95	15 —	140	60	16,76	17,0	+1,5
33,53	10,97	15 —	140	60	16,76	17,0	+1,5
35,50	11,26	5 cm³ CO_3Na_2 n ; 10 cm³ CO_3Li_2 en suspension	140	40	17,75	17,80	+0,3
35,50	11,26	5 — 10 —	140	35	17,75	17,75	0
35,50	11,26	5 — 10 —	140	30	17,75	17,67	—0,5

2° *Décomposition de l'arginine au sein d'un hydrolysat protidique.*

Ayant trouvé des conditions dans lesquelles les alcalis décomposent exactement l'arginine en solution pure, nous en avons recherché d'analogues qui, tout en n'altérant point l'histidine, seraient capables de décomposer complètement et directement l'arginine d'un hydrolysat protidique.

TABLEAU V.

Décomposition alcaline de l'arginine renfermée dans un hydrolysat protidique.

Conditions d'hydrolyse				N total en jeu (mg.)	N arginine (mg.)			N histidine (mg.)		
	Volume en réaction (cm³)	Température	Durée (min.)		Initial	Restant	Restant en p. 100	Initial	Restant	Restant en p. 100
Mélange naturel d'acides aminés.										
5 cm³ NaOHn.....		144	40	31,6	3,92	0	0			
10 — —		144	40	71,0	8,80	0	0			
20 — —		144	45	240	33,6	0	0			
20 cm³ CO_3Na_2n.....		144	45	35	4,34	0,05	1,1			
30 — —		144	45	35	4,34	0	0			
40 — —		144	45	35	4,34	0	0			
90 cm³ Co_3Li_2 env. 0,3 n		144	45	35	4,34	0,05	1,1			
5 cm³ Co_3Na_2n ; 75 cm³ Co_3Li_2 env. 0,3 n		144	45	35	4,34	0	0			
5 cm³ Co_3Na_2n ; Co_3Li susp.....	15	140	40	31,6	3,92	0,65	16,5			
	20	140	40	63,2	7,84	2,40	30,6			
	20	140	45	33,2	4,12	0,28	6,8			
	150	144	45	240	33,6	0,51	1,5			
	20	144	45	35	4,34	0	0			
Mélange artificiel d'acides aminés.										
3 cm³ NaOHn.....		144	45	60	0			5,20	5,14	—1,2
5 — —		144	45	60	0			5,20	5,16	—0,8
5 cm³ Co_3Na_2 ; Co_3Li_2 susp.....	100	144	45	60	0			5,20	5,16	—0,8

Les essais ont été faits 1°) sur des mélanges d'acides aminés obtenus par hydrolyse sulfurique de Rats totaux, en l'occu-

rence, liquides acidulés par l'acide acétique et ne contenant plus d'ions sulfuriques 2°) sur un mélange d'acides aminés artificiellement constitué.

Le liquide en essai était placé dans un ballon rond, neutralisé au besoin (à la touche, à l'aide de papier phénolphtaléine), puis additionné d'une certaine quantité d'un alcali donné ; on bouchait au coton cardé et traitait à l'autoclave, pendant 40 ou 45 minutes, à 140°.

On éliminait NH_3 en l'entraînant par la vapeur d'eau, sous vide partiel, à 40-45°, en s'aidant d'alcool octylique et se pourvoyant d'un flacon de sûreté en raison des mousses. On contrôlait la fin de l'opération en plaçant, entre le ballon et la trompe, un barboteur avec de l'eau distillée, 1 goutte HCl n/70 et du rouge de méthyle.

Puis — avec précaution, quand l'agent hydrolysant était un carbonate —, on ajoutait de l'acide acétique à 10 p. 100 et, après avoir supprimé l'arrivée de vapeur d'eau, on entraînait par le vide le CO_2 éventuellement libéré, cependant qu'on laissait le liquide se concentrer jusqu'au volume désiré.

On procédait alors (voir plus loin) à la fermentation de l'arginine restant dans la totalité de l'essai, ou dans une fraction seulement, selon que l'on aurait, ou non, à réserver une autre fraction de l'essai pour le dosage de l'histidine respectée par l'hydrolyse alcaline.

Le tableau V montre que la soude, employée en quantité convenable, réalise la décomposition de l'arginine avec plus de régularité et n'altère pas plus l'histidine que les carbonates.

En conséquence : étant donné un mélange d'acides aminés où figurent l'arginine et l'histidine, on facilitera grandement la précipitation quantitative de la dernière base en réalisant directement la destruction exacte de la première par l'emploi de la soude agissant dans des conditions déterminées.

⁂

IV. — Précipitation de l'histidine, à l'état d'histidinate d'argent, dans une solution traitée par une poudre fermentaire d'arginase : possibilité de doser l'arginine et l'histidine dans un même milieu, après action de l'arginase.

L'arginase décompose l'arginine en ornithine et urée ; le dosage de cette urée, réglé de manière heureuse par Cahn et Bonot, permet de déterminer avec exactitude l'arginine dans un milieu donné.

Si, dans ce milieu, existe aussi de l'histidine, ne peut-on aller à elle, une fois l'arginine convertie en ornithine et urée par l'arginase, et la précipiter sous forme de son complexe argentico-barytique ; pratiquement, pourra-t-on résoudre ainsi le problème du dosage de l'histidine dans un milieu complexe contenant, entre autres corps, de l'arginine ?

Nous ne disposions pas d'arginase pure, mais de poudres fermentaires d'arginase, obtenues en précipitant par l'acétone le jus d'expression d'un foie de Chien. Il convenait de se demander si, après 72 heures de contact avec l'histidine, à pH 9,9 et à 37° — toutes conditions requises pour la décomposition totale de l'arginine — une semblable poudre laisse cet acide aminé intact ; et cela d'autant plus qu'EDLBACHER a découvert dans le foie l'existence d'un ferment, l'histidase, capable d'ouvrir le noyau imidazol.

Nous avons fait agir deux échantillons de poudre d'arginase sur des solutions pures d'histidine seule, d'arginine et d'histidine, puis précipité l'histidine. Nous remercions vivement MM. Th. CAHN et J. HOUGET qui ont eu l'amabilité de nous préparer ces deux échantillons de poudre d'arginase.

Nous avons utilisé ces poudres tantôt en nature, tantôt sous forme d'extraits ainsi préparés : une quantité pesée d'arginase est délayée doucement, sans formation de mousse, dans une solution tampon, de pH 9,9 (glycocolle-soude : SÖRENSEN) ; on ajoute quelques gouttes de chloroforme et, après quelques heures de séjour à la glacière, on filtre sur du coton de verre.

Les deux bases, arginine et histidine, étaient dissoutes dans la solution tampon.

On plaçait des quantités connues des solutions en essai dans des flacons canettes ; on ajoutait un excès de ferment, apporté par la poudre en nature ou par les extraits préparés avec elle, puis quelques gouttes de chloroforme.

On abandonnait pendant 72 heures, à 37°, veillant au maintien du pH, qu'on réajustait aux environs de 9,9 par de la soude quand il était nécessaire (CAHN et BONOT). L'action fermentaire terminée, on dosait l'urée engendrée dans l'hydrolyse de l'arginine et précipitait l'histidine sous forme de son complexe argenticobarytique.

e) *Dosage de l'urée apparue, c'est-à-dire dosage de l'arginine.*

Nous avons dosé l'urée apparue sous forme de dixanthylurée, d'après la technique de CAHN et BONOT.

Nous l'avons aussi dosée sous forme d'ammoniac, après l'avoir transformée en $CO_3(NH_4)_2$ par action de l'uréase. Dans ce cas, il faut défalquer ou éliminer l'ammoniac qui toujours apparaît au cours de l'action fermentaire. Nous avons procédé ainsi qu'il suit :

— Ou bien, une partie aliquote de la solution fermentée est mesurée dans l'appareil de Yovanovitch ; on distille sous pression réduite, à 40°-50°, l'ammoniac déplacé et on le recueille dans de l'acide titré ou le laisse partir dans la trompe. Il n'est besoin d'ajouter nulle base pour déplacer NH_3 : le pH doit être, en fin d'action fermentaire, suffisant pour le déplacement ; mais il faut prendre soin d'ajouter de l'alcool isoamylique ou octylique pour abattre les mousses. On neutralise alors par de l'acide acétique dilué (teinte sensible du tournesol ou bleu de bromothymol) et on ajoute un extrait frais de *soja hispida* ou une solution d'uréase « Arlco ». L'ammoniac apparu sous l'influence de l'uréase est distillé : il vaut la moitié de l'azote de l'arginine transformée par l'arginase.

— Ou bien, l'on traite deux parties aliquotes de la solution fermentée : l'ammoniac présent après l'action de l'arginase est déplacé et dosé sur l'une d'elles, la somme de cet ammoniac et de celui à venir de l'urée est dosée sur l'autre après ajustement à pH 7,0-7,2 et addition d'uréase.

f) *Dosage de l'histidine.*

Il fallait tout d'abord éliminer l'albumine apportée par la poudre de foie afin que le précipité argentique d'histidine n'en soit pas souillé. Nous avons utilisé deux défécants : l'acide acétique et l'acide trichloracétique.

Dans le premier cas, une partie aliquote de la solution fermentée était mesurée dans un vase centrifugeur, portée à 60° environ et acidifiée très légèrement par CH_3 COOH à 10 p. 100 (papier tournesol ou bleu de bromothymol) ; l'albumine précipitée, coagulée, était séparée de la solution par centrifugation et lavages à l'eau acidulée acétique.

Dans le deuxième cas, un volume donné de solution fermentée était traité par un volume égal d'acide trichloracétique à 20 p. 100, le mélange était filtré après agitation et temps de repos.

Les liquides acétiques de centrifugation, ou une partie aliquote du filtrat trichloracétique, étaient placés dans un tube

centrifugeur où l'on effectuait trois précipitations argentiques successives.

Les résultats (Tableau VI) ne parlent pas dans le sens d'une perte en histidine par le fait d'une histidase présente dans la poudre d'arginase employée, bien au contraire : après avoir fait agir nos deux échantillons de poudre sur des solutions d'histidine et d'arginine, dans des conditions qui ont assuré la décomposition totale de l'arginine ; après avoir déféqué par l'acide acétique puis effectué deux ou trois précipitations argentiques ; on a obtenu à plusieurs reprises des précipités plus riches en azote que ne l'aurait voulu la quantité d'histidine mise en œuvre. Doit-on attribuer cette différence par excès à une libération, au cours de l'action fermentaire, de groupements capables de s'unir à l'argent, ou doit-on seulement incriminer une élimination imparfaite de l'albumine ?

TABLEAU VI.

Mis en œuvre (mg.)		Trouvé (mg.)		Différence p. 100		Observations
N arginine	N histidine	N arginine	N histidine	N arginine	N histidine	
69	0	68,7		−0,4		Poudre en nature : dixanthylurée.
10,35	0	10,36		+0,01		Poudre en nature ; uréase
15,55	0	15,58		+0,2		Poudre en nature (78 mg.) uréase.
10,74	0	10,72		−0,2		Extrait (50 mg. poudre dans 20 cm³) ; uréase.
0	3,44		3,51		+2,2	Extrait (50 mg. poudre dans 20 cm³). Défécant : CH_3COOH ; 2 précipitations argent.
0	3,44		3,49		+1,6	Extrait (50 mg. poudre dans 20 cm³). Défécant : CH_3COOH ; 2 précipitations argent.
0	5,20		5,14		−1,0	Extrait (120 mg. poudre dans 25 cm³). Défécant : $CCl_3.COOH$: 3 précipitations argent.
31,1	27,2		27,7		+1,8	Poudre utilisée en nature (148 mg.) Défécant : CH_3COOH ; 3 précipitations argent.
31,1	13,6		13,3		−2,2	Poudre utilisée en nature (147 mg.) Défécant : CH_3COOH ; 3 précipitations argent.

Quoi qu'il en soit des causes qui nous ont conduite à ces erreurs par excès, s'il reste à les déterminer et, peut-être, à les réduire ou à les supprimer, il n'en est pas moins vrai que l'on

arrive à doser de manière satisfaisante l'arginine et l'histidine, contenues ensemble dans une solution pure, en réalisant l'éviction initiale de l'arginine au moyen de l'arginase puis, en dosant l'urée engendrée, et précipitant l'histidine à l'état de son complexe argentique.

***

Avec ce qui précède, nous avons en mains tout ce qu'il faut pour :

a) Isoler l'arginine et l'histidine d'un mélange complexe d'acides aminés en les précipitant, ensemble, selon le procédé original de KOSSEL, par adjonction de baryte à leurs sels d'argent.

b) Séparer l'arginine et l'histidine seules en solution, en appliquant le procédé de séparation par précipitation fractionnée que nous avons décrit.

c) Séparer l'arginine et l'histidine, seules en solution, en détruisant l'arginine, et elle seule, par les alcalis agissant dans les conditions que nous avons précisées (1).

e) Doser l'arginine par la méthode à l'arginase.

f) Précipiter quantitativement l'histidine dans un milieu où, l'arginase ayant agi, l'arginine a été remplacée par de l'ornithine et de l'urée.

d) Précipiter quantitativement l'histidine dans un milieu où l'arginine a été détruite sous l'influence des alcalis, dans des conditions déterminées.

On voit aisément comment combiner ces différents moyens de travail pour doser l'arginine et l'histidine dans un milieu donné. Il reste à dire comment les méthodes dès lors élaborées peuvent être appliquées aux hydrolysats protidiques et à décider de celles qui allient le mieux la commodité et la précision.

---

(1) L'arginase est empoisonnée par des traces infimes d'argent et ne peut servir à la séparation arginine-histidine dans des solutions préalablement traitées par un sel d'argent et par H_2S.

CHAPITRE II.

De l'obtention, de la préparation et du traitement des hydrolysats protidiques en vue du dosage de l'arginine et de l'histidine.

Les opérations successives auxquelles il est nécessaire de procéder pour doser l'arginine et l'histidine dans une albumine totale se résument ainsi :

— Libération des acides aminés par hydrolyse acide.
— Elimination de l'acide qui a servi à l'hydrolyse.
— Dosage proprement dit des deux bases hexoniques.

A. — L'hydrolyse acide : choix et concengration de l'acide température et durée.

L'acide chlorhydrique et l'acide sulfurique sont les agents les plus communément employés pour résoudre la molécule albuminoïde en ses acides aminés constitutifs. Les raisons qui nous avaient amenée à nous occuper du dosage de l'arginine et de l'histidine nous imposaient le choix de l'acide sulfurique, car il s'agissait de doser les deux bases en même temps que les purines du Rat total, donc de partir d'un premier hydrolysat obtenu en traitant le Rat finement découpé par l'acide sulfurique dilué. Mais les conditions d'emploi de cet acide varient assez avec les auteurs ; aussi, avons-nous fait, pour notre usage, une étude de la libération des bases hexoniques dans l'hydrolyse sulfurique du Rat total.

Hydrolysat des corps puriques : Le Rat découpé en menus morceaux est placé dans un ballon rond avec 10 fois son poids d'acide sulfurique à 3 p. 100, puis mis à bouillir au réfrigérant à reflux pendant 8 h. 30 à 9 h. Le tout est amené, après refroidissement, à un volume défini. C'est l'hydrolysat des corps puriques (HCP), dont on détermine l'azote total .

Hydrolysat des bases hexoniques : On prélève un certain nombre de fractions de l'hydrolysat des C.P. et concentre sous vide au bain bouillant jusqu'à obtention du degré d'acidité voulu. On transvase dans des erlenmeyers et porte à l'autoclave,

TABLEAU VII.

	Rat X		Rat A				Rat K									
Acidité	4 n		2 n	3 n	4 n	5 n	4 n						6 n			
Durée (heures)....	1 h.30	2	2	2	2	2	0	1	2	3	4	6	1	2	4	6
N NH_3							6,3	8,9	10,0	10,7	11,5	12,8				13,6
N aminé..... .							25,8	61,6	64,2	65,1	64,2	61,7				
N arginine	14,1	14,0	12,25	12,3	12,25	12,2	3,9	12,3	12,4	12,4	12,4	11,7	12,1	12,7	11,3	10,2
			12,4	12,25					12,8		12,2					
N histidine									4,30		4,16				4,24	
									4,36							
									4,20							

à 150°, pendant des temps variables. On obtient ainsi une série d'hydrolysats des B. H.

On filtre à chaud dans un ballon jaugé pyrex ; le résidu (précipité humique) est lavé à de multiples reprises à l'eau bouillante et le filtrat est, après refroidissement, complété par addition d'eau jusqu'au trait de jauge. On dose alors l'azote du résidu, et détermine sur le filtrat :

N total
N NH_3 (Yovanovitch)
N aminé (Van Slyke)
N arginine (arginase)
N histidine (précip. argentique après destruction alcaline de l'arginine).

L'azote du résidu et l'azote du filtrat sont additionnés pour donner l'azote total de l'hydrolysat des B.H, auquel seront rapportées les autres déterminations.

Le tableau III réunit les résultats. Pour une même température de 150° :

— L'arginine et l'histidine sont libérées après deux heures d'hydrolyse en milieu sulfurique 2 n ou après 1 h. 30 en milieu 4 n.

— L'on est assuré de ne pas les détruire en employant pendant 2 h. une concentration de 6 n ou en prolongeant jusqu'à 4 heures le chauffage en milieu 4 n.

En résumé, on pourra s'en tenir aux conditions suivantes : chauffage à 150°, pendant 2 heures, en milieu 2 à 6 n.

B. — Elimination de l'acide sulfurique.

Nous avons effectué l'élimination de l'acide sulfurique par deux procédés un peu différents :

Procédé A, classiquement utilisé. — Une certaine quantité du filtrat des bases hexoniques est mesurée dans un vase centrifugeur pyrex de dimensions appropriées ; on étend par l'eau distillée de manière à se trouver en milieu sulfurique environ $\frac{n}{5}$ et l'on ajoute progressivement, à température d'ébullition, assez d'eau de baryte (1) pour neutraliser 95 p. 100 de l'acide sulfurique que l'on sait avoir servi à l'hydrolyse ; on centrifuge et lave le précipité à quatre ou cinq reprises en le mettant en suspension dans l'eau bouillante et en centrifugeant. Les eaux de centrifugation sont réunies et concentrées, replacées dans le vase centrifugeur, où elles sont additionnées de la quantitté d'eau de baryte nécessaire pour achever la précipitation des ions sul-

(1) Baryte fraîchement recristallisée.

furiques restants ; le précipité est centrifugé et lavé comme tout à l'heure ; les liquides de centrifugation sont réunis, concentrés, et si besoin est, filtrés sur un petit filtre et recueillis dans un ballon jaugé. N est déterminé.

Procédé B. — Les manipulations précédentes sont très lourdes. Nous avons cherché à les alléger en opérant de la manière suivante : la précipitation est faite dans un becher et, tout d'abord, conduite comme précédemment mais, après avoir versé l'eau de baryte qui doit neutraliser 95 p. 100 de l'acide sulfurique, on ajoute un excès d'acide acétique à 10 p. 100 puis, et toujours à l'ébullition, le reste de l'eau de baryte, si bien que la précipitation s'opère tout entière en milieu acide. On transvase dans un ballon jaugé de grand volume et, après refroidissement, complète au trait de jauge. On agite, filtre, et fait le dosage de l'azote du filtrat (1).

La détermination de l'azote dans les liquides débarrassés de leurs ions sulfuriques montre les faits suivants :

Procédé A.

N en œuvre.....	648	648	645	660	666	675	332
N après élimination de SO_4H_2	630	632	620	646	650	660	327
Différence en p. 100.	—2,8	—2,5	—3,9	—2,1	—2,4	—2,2	—1,6 (*)

Procédé B.

N en œuvre.....	246,6	277,2	255,4	44	7,75 (Nhist.
Acide sulfurique à éliminer.	20,2 cm³ n	20,2 cm³ n	20,5 cm³ n	4,2 cm³ n	5,12 cm³ n
Volume après élimination de SO_4H_2 (V cm³).....	2200	2200	2200	500	500
N total dans V cm³ de filtrat	246,1	277	253,5	44,6	7,97
Différence entre N initial et N final, en p. 100	—0,1	—0,1	—0,8	+0,1	+3

(1) Si l'on ne connaît pas exactement la quantité d'acide sulfurique à éliminer, on évitera des pertes d'azote importantes en n'ajoutant pas d'emblée un excès d'eau de baryte. Exemples :

5 cm³ sol. histidine (7,75 mg. N) + 5 cm³ SO_4H_2 12 n + 400 cm³ eau distillée.

On ajoute :

	N trouvé	Perte en p. 100
de l'eau de baryte jusqu'au virage du papier Congo....	7,73	— 0,3
de l'eau de baryte en excès (tournesol bleu).....	6,42	— 20
de l'eau de baryte en excès, et l'on revient en milieu acide.	7,2	— 7,2

En conséquence, le premier temps de l'addition de baryte devra être arrêté au moment que le papier Congo vire au violet et l'on ne procèdera au deuxième temps qu'avec précaution.

Une perte d'azote par adsorption, valant quelques centièmes de la quantité en œuvre, se produit toujours quand on opère selon A ; elle se produit même, si, pour la réduire, on achève la précipitation en présence d'acide acétique et reprend les précipités par l'eau acidulée (*), — ce qui, d'ailleurs, rend la centrifugation malaisée et imparfaite. Comme les différentes formes d'azote ne sont pas adsorbées dans une même proportion, on se trouve embarrassé au moment de rapporter leurs quantités à l'azote total.

Toute perte d'azote est évitée par le procédé B : en effet, si le volume est grand par rapport à la quantité de sulfate de baryum formé, l'azote trouvé après est sensiblement égal à l'azote présent avant la précipitation ; sinon, il lui est supérieur. Il suffira donc de l'augmenter de la quantité correspondante d'azote humique engendré pendant les deux hydrolyses acides, pour qu'en lui rapportant, en fin de compte, les valeurs trouvées aux différentes formes d'azote dosées, on les rapporte bien à l'azote total initialement contenu dans le matériel protidique hydrolysé.

C. — Dosage proprement dit de l'arginine et de l'histidine.

Le liquide acétique obtenu après l'élimination de l'acide sulfurique est concentré de manière à contenir environ 50 mg. N dans 10 cm³. On a, alors, la liqueur des base hexoniques (LBH) ; on en détermine l'azote total, et on procède au dosage proprement dit de l'arginine et de l'histidine qu'elle contient

I. — ***Procédé mettant en œuvre : a) la précipitation simultanée des deux bases ; b) leur précipitation fractionnée.***

a) On mesure une quantité donnée de LBH dans un vase centrifugeur en verre pyrex et de dimensions appropriées (50 cm³ dans un vase de 300 cm³ par exemple).

On ajoute de l'acétate d'argent en solution saturée légèrement acétique jusqu'à précipitation complète des chlorures. Le chlorure d'argent formé est éliminé par centrifugation et repris trois fois par de l'eau acidulée.

Le liquide privé des chlorures est acide et contient déjà de l'acétate d'argent ; placé dans un autre vase centrifugeur, il en reçoit encore jusqu'à ce qu'une goutte tombant dans un peu d'eau de baryte contenu dans un verre de montre donne une couleur chamois ou brune. On ajoute alors au liquide *froid*

un léger lait de baryte jusqu'à saturation du milieu en baryte ; l'histidinate et l'arginate d'argent sont alors quantitativement précipités.

Le précipité est centrifugé, lavé à l'eau alcalinisée par la baryte, additionné de 10 cm³ d'acide acétique à 10 p. 100 ; on porte au bain-bouillant pour que le précipité se dissolve mieux mais il reste de l'oxyde d'argent. Pour éliminer ce dernier, on traite à chaud par H_2S, chasse H_2S par un courant d'air, porte au bain-bouillant pour rassembler le sulfure, centrifuge et lave à trois reprises — à chaud —, et transvase tous les liquides dans un becher. On concentre à feu nu et replace dans le vase centrifugeur ; on pourvoit de la quantité nécessaire d'acétate d'argent et procède de la même manière à une deuxième, une troisième et une quatrième précipitations.

Le quatrième précipité est dissous, comme les précédents, dans l'acide acétique. Son azote est déterminé sur une fraction donnée ; le reste subit la précipitation fractionnée que nous avons décrite :

b) La solution obtenue à partir du quatrième précipité est placée dans un vase centrifugeur. Elle est exactement neutralisée par l'eau de baryte ; on ajoute encore un excès d'eau de baryte, puis un excès de solution saturée d'acétate d'argent acétique : cet excès est assuré si l'on ajoute la quantité d'acétate qu'on a dû utiliser précédemment pour précipiter à la fois arginine et histidine ; et l'on doit être en milieu nettement alcalin après l'addition du sel d'argent.

Le précipité est centrifugé, lavé à plusieurs reprises avec de l'eau à peine alcalinisée par la baryte ; dissous, par adjonction à chaud de 10 cm³ de CH_3 COOH 10 p. 100, pourvu de la quantité de KCl n/10 équivalente à la quantité d'acétate d'argent employée, cependant qu'on agite vivement.

On laisse refroidir, neutralise l'acide acétique par la quantité correspondante d'eau de baryte, ajoute encore un excès d'eau de baryte, puis recommence une deuxième précipitation et on la fait suivre des mêmes opérations de purification.

On procède ainsi à quatre précipitations successives. Le dernier précipité est dissous dans l'acide acétique et son azote est fait égal à l'azote de l'histidine ; l'azote des liquides de centrifugation, *rassemblés* et concentrés, est fait égal à l'azote de l'arginine.

II. — ***Procédé mettant en œuvre : a) la précipitation simultanée des deux bases ; c) la décomposition alcaline de l'arginine en tube scellé.***

a) On fait toutes les opérations décrites dans le paragraphe précédent, jusqu'en *b*) puis, l'on opère selon *c*).

c) La solution acétique du dernier précipité (arginine + histidine) subit dans l'appareil que nous avons décrit, un chauffage à l'autoclave en présence d'alcalis, en l'espèce, d'un mélange de carbonate de soude et de carbonate de lithium.

On introduit cette solution dans la boule A, en évitant de souiller les parois du tube aA ; puis 5 cm³ de CO_3Na_2 n, 10 cm³ d'une suspension de CO_3 Li_2 qu'on fait couler le long des parois du tube aA.

On place, en B, une vingtaine de cm³ de SO_4H_2, environ 3 n ;

On scelle, à la lampe, les extrémités a et b.

On chauffe 40 minutes, à l'autoclave, à 140°.

On brise les extrémités a et b des tubes, mêle les liquides de A et B, les recueille quantitativement et les transvase en totalité dans un appareil de Parnas-Wagner à gros matras ou dans un ballon jaugé pour en traiter une partie aliquote dans un Parnas-Wagner ordinaire. L'ammoniac est distillé, recueilli dans HCl n/70, à la manière ordinaire.

N NH_3 × 2 ..... N arginine
N total — N NH_3 × 2..... N histidine

III. — ***Procédé mettant en œuvre : e) l'arginase ; f) la précipitation individuelle de l'histidine demeurée intacte dans le milieu fermentaire.***

e) On mesure une quantité de LBH suffisante pour que l'on puisse doser l'urée issue de l'arginine sur une première et l'histidine sur une deuxième partie aliquote du liquide fermentaire. On prendra par exemple 40 cm³ LBH qu'on placera dans un ballon de 50 cm³.

On ajoute quelques gouttes de bleu de thymol puis, goutte à goutte, de la soude 2 n-2,5 n. Une précipitation des alcalino-terreux peut se produire ; on ajoute, pour la faire complète, de la soude en quantité suffisante. On complète au trait de jauge et filtre.

On mesure 20 cm³ de filtrat dans un ballon jaugé de 25, ajoute la poudre d'arginase (on vérifie le pH qui doit être de 9,9 environ à l'aide de papier au bleu de thymol, l'ajuste si c'est nécessaire — et l'on emploie une quantité de poudre diastasique suffisante, en général voisine de l'azote total en œuvre).

On ajoute du toluène et maintient à 37°, pendant 72 heures.

On complète au trait de jauge, en laissant le disque de toluène se former.

On agite et filtre.

NH_3 est déterminé sur 10 cm_3 de filtrat ; la somme (NH_3 + NH_3 de l'urée) est déterminée sur une autre fraction de 10 cm³, qu'on a placée dans un appareil de Yovanovitch, ajustée au pH 7,0-7,2 (tournesol ou bleu de bromothymol) et additionnée de poudre d'uréase.

$$\text{N arginine dans 10 cm}^3\text{ L.B.H} = [\text{N}(\text{NH}_3 + \text{NH}_3\text{ de l'urée}) - \text{N NH}_3] \times 0{,}4 \times \frac{25}{16}$$

f) On mesure 25 cm³ de liquide fermentaire dans un ballon jaugé de 50 cm³, ajoute 25 cm³ d'acide trichloracétique, agite, laisse reposer et filtre.

On fait alors toutes les opérations décrites en *a*) au sujet du procédé I, sur 40 cm³ de filtrat.

L'azote du dernier précipité est égal à l'azote de l'histidine présente dans 16 cm³ de LBH.

IV. — ***Procédé mettant en œuvre : d'une part, e) l'arginase ; d'autre part, d) la précipitation individuelle de l'histidine après la décomposition directe de l'arginine par la soude.***

e) On mesure 10 cm³ LBH dans un petit tube centrifugeur, ajoute de la soude 2 n, goutte à goutte, pour précipiter les alcalino-terreux et l'on centrifuge ; on lave le culot avec deux fois 5 cm³ de solution tampon de pH 9,9 (glycocolle + soude). Les liquides de centrifugation passent dans un ballon jaugé de 25 cm³ où l'on procèdera à la fermentation et dont le contenu sera traité comme il est dit plus haut.

$$\text{N arginine} = \text{N}[\text{N}(\text{NH}_3 + \text{NH}_3\text{ de l'urée}) - \text{N NH}_3] 0{,}4 \times \frac{5}{2}\ (\text{dans 10 cm}^3\text{ LBH})$$

d) Une partie aliquote de LBH est placée dans un matras ou un ballon rond (25-50 cm³ dans un matras ou un ballon de 250 à 300 cm³). On neutralise par la soude n (à la touche, au papier phénolphtaléine) et ajoute encore la quantité de soude chargée de détruire l'arginine (1 cm³ par 20 mg. N total).

On bouche au coton cardé et porte à l'autoclave à 140-145° pendant 45 minutes.

On place le matras ou le ballon au bain d'eau à 40-45°, ajoute de l'alcool octylique et, si l'on veut, élimine NH_3 par entraînement à la vapeur d'eau, sous vide partiel ; sinon, on ajoute avec précaution de l'acide acétique à 10 p. 100, on supprime, le cas

échéant, l'arrivée de vapeur d'eau et laisse le liquide se concentrer, cependant que CO_2 part dans la trompe.

Quand le liquide est suffisamment concentré, on le transvase dans un tube centrifugeur et opère comme en : *a*) Procédé I.

L'azote du dernier précipité est fait égal à l'azote de l'histidine présente dans la fraction de LBH traitée.

*
**

Exemple de détermination des bases hexoniques sur le Rat total.

Poids du rat : 110 g.

Hydrolysat des corps puriques HCP :	N total (g.)	3,63
Hydrolysat des bases hexoniques HBH :	N total (mg)	448
	N total du filtrat	444
	N total du résidu (N humique).	4,56
Liqueur des bases hexoniques LBH :	N total pour 10 cm³	60,8
	N arginine pour 10 cm³ (*e*)...	8,72
	N histidine pour 20 cm³ (*d*)..	6,20

60,8 mg. N LBH correspondent à $60{,}8 \times \frac{448}{444} = 61{,}1$ mg. N rat total

D'où, pour le rat total :

N total : 3630 mg.

N arginine : $8{,}72 \times \frac{3630}{61{,}1} = 518$ mg.

N histidine : $6{,}20 \times \frac{3630}{192{,}2} = 168$ mg.

Justification des méthodes étudiées.

Il ne nous a pas semblé indispensable d'éprouver le troisième procédé de dosage de l'histidine sur un milieu artificiellement composé à l'image d'un hydrolysat protidique naturel, car il n'est pas, *a priori*, de raisons pour que l'élimination des différents acides aminés autres que l'arginine présente plus de difficultés que celle de l'ornithine, de l'urée et du glycocolle, comme tel était le cas dans nos essais. D'autre part, la façon même dont a été étudié le procédé IV de dosage de l'histidine, par précipitation argentique succédant à l'action directe des alcalis, en constitue la vérification. Mais nous avons préparé un mélange des acides aminés présents dans les tissus et effectué sur lui le dosage de l'arginine et de l'histidine par les procédés I et II : séparation fractionnée, ou décomposition alcaline de

l'arginine, venant après la précipitation simultanée des deux corps.

Constitution du mélange analysé :

$ClNH_4$	9,25	Cystine	2,45
Glycocolle	33,06	Lysine	10,87
Alanine	5,52	Tryptophane	3,81
Acide aspartique	1,06	Phénylalanine	5,52
Tyrosine	3,68		

Arginine	18,98
Histidine	5,76

Séparation fractionnée :

N arginine (N des liquides de centrifugation	18,82	N histidine = N du dernier précipité argentique	5,82
Différence	— 0,11	Différence	+ 0,06
Différence p. 100	— 0,6	Différence p. 100	+ 1,1

Hydrolyse alcaline de l'arginine :

N arginine (N NH_3 apparu × 2)	19,05	N histidine = N total — N arginine trouvé	5,70
Différence	+ 0,09	Différence	— 0,6
Différence p. 100	+ 0,5	Différence p. 100	— 1,1

*
**

En conclusion, quelle méthode choisir parmi les méthodes étudiées ?

La méthode à l'arginase reste recommandée quand on ne veut connaître que la teneur en arginine ; quand on adjoint l'uréase à l'arginase, elle ajoute à son élégance et à sa précision le mérite de ne nécessiter que fort peu de substance.

La précipitation argentique dans l'hydrolysat traité à l'autoclave par la soude constitue le moyen le plus rapide pour la détermination de la seule histidine.

Si l'on veut doser à la fois l'arginine et l'histidine, on ne trouvera aucun avantage particulier à précipiter l'histidine dans le milieu fermentaire après action de l'arginase plutôt que de combiner les deux méthodes précédentes ou d'adopter la méthode de décomposition alcaline de l'arginine avec isolement préalable des deux bases. Quant à la méthode de précipitation fractionnée, au demeurant précise, elle est de beaucoup la plus lourde des méthodes étudiées.

Conclusions.

Soit à déterminer la teneur en arginine et en histidine d'un matériel protidique donné. Il résulte de notre travail, exécuté sur le Rat total, que l'on peut procéder ainsi :

1° Effectuer une première hydrolyse au réfrigérant à reflux, par l'acide sulfurique à 3 p. 100, agissant pendant 8 à 9 heures ; puis une deuxième hydrolyse à l'autoclave par l'acide sulfurique agissant à 150°, en milieu 2 n à 6 n, pendant deux heures.

2° Eliminer l'acide sulfurique en le précipitant par la baryte, en amenant le mélange à un volume défini et grand, puis en filtrant, pour poursuivre sur une partie aliquote du filtrat la suite des opérations, c'est-à-dire :

3° Doser l'arginine en faisant agir l'arginase selon les règles posées par Cahn et Bonot et dosant l'urée formée soit au moyen du xanthydrol, soit au moyen de l'uréase ;

4° Doser l'histidine par précipitation argentico-barytique dans le milieu fermentaire obtenu après action de l'arginase ;

5° Décomposer exactement l'arginine par la soude, agissant à l'autoclave dans les conditions que nous avons déterminées, puis doser l'histidine — qui a été respectée dans l'opération — par précipitation argentico-barytique ;

6° Isoler simultanément l'arginine et l'histidine par précipitation argentico-barytique, effectuée à la manière de Kossel et Kutscher, puis procéder à la séparation fractionnée des deux corps en recourant à la précipitation argentique, effectuée dans l'ordre baryte-argent, selon la manière que nous avons décrite.

7° Isoler simultanément l'arginine et l'histidine par précipitation argentico-barytique, effectuée à la manière de Kossel et Kutscher, et déterminer N arginine et N histidine après avoir exactement réalisé la décomposition de l'arginine en ammoniac et ornithine par l'emploi des alcalis (mélange CO_3Na_2—CO_3Li_2) agissant à l'autoclave, en tubes scellés, dans les conditions que nous avons déterminées.

8° On a avantage à opérer : selon 3) pour ne doser que l'arginine ; selon 5) pour ne doser que l'histidine ; selon 3) et 5) ou selon 7) pour doser, à la fois, l'arginine et l'histidine.

TABLE DES MATIÈRES.

PREMIÈRE THÈSE.

Contribution à la connaissance de l'évolution des constituants azotés de l'organisme : protides, composés puriques, créatinine et créatine.

AVANT-PROPOS XIII

SECTION I.

Technique 1

Chapitre I. — Les animaux 3

Chapitre II. — Analyse des excreta et des organismes entiers 19

SECTION II.

Les produits excrémentitiels du catabolisme azoté et leur origine .. 41

Introduction 43

Chapitre I. — Les caractères du métabolisme azoté endogène spécifique 47

Chapitre II. — Les termes ultimes de la dégradation des divers acides aminés 103

Chapitre III. — Les termes ultimes de la dégradation des substances nucléiniques et puriques 187

Chapitre IV. — Les termes ultimes de la dégradation de la créatinine et de la créatine 249

SECTION III.

Origine protidique partielle des composés puriques et créatiniques rejetés par l'urine des Mammifères 279

Introduction 281

Chapitre I. — De la réalité d'une formation des composés puriques dans le catabolisme protidique exogène. 282

Chapitre II. — La formation des composés puriques et créatiniques dans le catabolisme des protéines tissulaires 292

CONCLUSIONS GÉNÉRALES 317

DEUXIÈME THÈSE.

Recherches expérimentales sur le dosage de l'arginine et de l'histidine.

Introduction 331

Chapitre I. — Les propriétés de l'arginine et de l'histidine mises à profit pour l'établissement des méthodes étudiées 333

Chapitre II. — De l'obtention, de la préparation et du traitement des hydrolysats protidiques, en vue du dosage de l'arginine et de l'histidine 350

Conclusions 360

Vu et approuvé :

Clermont-Ferrand, le 15 mai 1942.

Le Doyen de la Faculté des Sciences,
Signé : A. DANJON.

Vu et permis d'imprimer :

Clermont-Ferrand, le 22 mai 1942.

Le Recteur de l'Académie de Strasbourg,
Président du Conseil de l'Université,
Signé : A. TERRACHER.

M. DECLUME, imprimeur, Lons-le-Saunier (31.2160).